

**Université de Montréal**

**Utilisation d'antidépresseurs durant la grossesse et le risque du spectre du trouble  
autistique et du trouble du déficit d'attention avec ou sans hyperactivité chez l'enfant**

**Par Takoua Boukhris**

**Département des sciences pharmaceutiques  
Faculté de Pharmacie**

**Thèse présentée**

**À la Faculté des études supérieures et postdoctorales en vue de l'obtention du grade de  
Philosophiae Doctor (PhD)**

**En sciences pharmaceutiques, option Médicaments et santé des populations**

**Décembre 2018**

**©Takoua Boukhris, 2018**

## Résumé

La dépression est une maladie psychiatrique prévalente chez les femmes en âge de procréer, affectant jusqu'à 20% des femmes. La grossesse constitue une période critique pour la survenue ou la réapparition des symptômes de dépression, avec une prévalence de dépression chez les femmes enceintes allant de 7% à 15%. Il a été montré que la dépression durant la grossesse est associée à plusieurs effets indésirables pour la femme, notamment la prééclampsie, la dépression post-partum, et la consommation d'alcool et de tabac. D'autre part, la dépression prénatale peut mener à des conséquences néfastes pour l'enfant à naître, incluant la prématurité (OR =3,3, IC à 95% 1,2-9,2)(1), le faible poids à la naissance (OR ajusté =1,82 IC à 95%1,01-3,29)(2), et les malformations congénitales. Les antidépresseurs constituent une des options pour le traitement de la dépression pendant la grossesse. Ces médicaments sont largement utilisés par les femmes enceintes, avec une prévalence estimée jusqu'à 13%. Toutefois, on dispose de peu d'évidences concluantes sur l'innocuité des antidépresseurs pendant la gestation. En outre, les études évaluant le risque des troubles neurodéveloppementaux, tels que le trouble du spectre autistique (TSA) et le trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH) chez les enfants associés à la prise d'antidépresseurs pendant la grossesse sont limitées et contradictoires. Par conséquent, un programme de recherche a été développé en utilisant la Cohorte des grossesses du Québec (CGQ) afin d'investiguer:

- 1) Dans le premier volet de cette présente thèse, le risque de TSA associé à l'utilisation d'antidépresseurs pendant la grossesse. Pour ce faire, une revue systématique a d'abord été effectuée pour examiner et synthétiser les connaissances existantes concernant cette question de recherche. Il semble généralement que la plupart des études existantes tendent à détecter une association entre l'utilisation d'antidépresseurs pendant la grossesse et l'augmentation du risque de TSA. Cependant, des incertitudes demeurent quant à concernant l'utilisation d'antidépresseurs pendant la grossesse augmente indépendamment le risque de TSA chez l'enfant.
- 2) Deuxièmement, compte tenu des limites méthodologiques relatives aux études antérieures, nous avons effectué une étude de cohorte incluant tous les enfants singletons nés à terme afin de quantifier l'association entre l'exposition aux antidépresseurs pendant la grossesse

et le risque de TSA, en prenant en considération le trimestre d'exposition et plusieurs facteurs potentiellement confondants. Le risque de base était 0,7%. Les résultats de cette étude mettent en évidence une augmentation accrue et statistiquement significative du risque de TSA associée à l'exposition aux antidépresseurs pendant les 2<sup>e</sup>/3<sup>e</sup> trimestres de grossesse (hazard ratio [HR]=1,87, intervalle de confiance à 95% [IC à 95%] 1,15-3,04). De plus, nous avons observé que l'utilisation des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) pendant les 2<sup>e</sup>/3<sup>e</sup> trimestres de grossesse augmente significativement de plus de 2 fois le risque de TSA chez les enfants.

- 3) Dans le troisième volet de ce projet de thèse, nous nous sommes intéressés à évaluer le risque de TDAH associé à l'utilisation d'antidépresseurs pendant la grossesse. Ainsi, une étude de cohorte a été réalisée. Le risque de base était 3,1%. Nos résultats suggèrent une augmentation du risque de TDAH associée à l'exposition aux antidépresseurs pendant les 2<sup>e</sup>/3<sup>e</sup> trimestres de grossesse, plus spécifiquement aux tricycliques (HR=1,3, IC à 95% 1,0-3,1), même après le contrôle pour plusieurs variables confondantes, incluant la dépression/anxiété et le TDAH maternels. Toutefois, un potentiel biais de confusion n'est pas complètement à exclure.

Le TDAH touche environ 5,0% à 7,9% des enfants. Les données concernant la prévalence d'utilisation des médicaments pour le traitement de TDAH sont limitées. Bien que les études retracées dans la littérature ont rapporté une augmentation de la prévalence d'utilisation des médicaments contre le TDAH chez les enfants au fil du temps, peu de données mises à jour existent pour la population canadienne. De plus, aucune étude n'a investigué les questions concernant les caractéristiques du dosage et des changements de médicaments de TDAH, ainsi que les déterminants de l'utilisation de ces médicaments pour les enfants souffrant de TDAH. Par conséquent, dans le deuxième volet de ce projet de thèse, nous avons effectué une étude de cohorte longitudinale afin de répondre à toutes ces questions en utilisant les données de la CGQ entre 1998 et 2015. Il a été constaté que la prévalence d'utilisation des médicaments de TDAH augmente significativement au fil du temps, avec une prévalence plus élevée pour les garçons. Également, nos résultats ont montré que les médicaments de TDAH ont été utilisés de façon prédominante (96,7%) selon les lignes directrices canadiennes/québécoises pour l'évaluation et le traitement de TDAH. De plus, nous avons

observé que 20,4% des enfants ont eu au moins un changement d'une classe de médicaments de TDAH à une autre. Plusieurs facteurs associés à l'utilisation des médicaments de TDAH ont été identifiés, parmi lesquels l'utilisation d'antidépresseurs par les enfants avant d'être diagnostiqués pour le TDAH (odds ratio [OR] ajusté=3,06, IC à 95%, 2,21-4,22), le sexe de l'enfant, TDAH et les autres troubles psychiatriques de la mère.

**Mots-clés :** antidépresseurs, trouble du spectre autistique, trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité, cohorte des grossesses du Québec, cohorte, prévalence et déterminants d'utilisation, revue.

## Abstract

Depression is a prevalent psychiatric illness in women of childbearing age, affecting up to 20% of women. Pregnancy is a critical period for the onset or recurrence of symptoms of depression, with prevalence in pregnant women ranging from 7% to 15%. It has been shown that depression during pregnancy is associated with several adverse outcomes for the woman, including pre-eclampsia, postpartum depression, and alcohol and tobacco use. On the other hand, prenatal depression can lead to adverse outcomes for the unborn child, including prematurity (OR =3.3, 95% confidence interval [95% CI] 1.2-9.2), low birth weight (adjusted OR =1.71, 95% CI 1.12-2.62)(1), and birth defects (adjusted OR =1.82, 95% CI 1.01-3.29)(2). Antidepressants are one of the options for the treatment of depression during pregnancy. These drugs are widely used by pregnant women, with an estimated prevalence of up to 13%. However, there is inconsistent evidence on the safety of antidepressants during gestation. In addition, studies assessing the risk of neurodevelopmental disorders, specifically Autism Spectrum Disorder (ASD) and Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) in children associated with taking antidepressants during pregnancy are limited and conflicting. As a result, a research program was developed using the Québec Pregnancy Cohort (QPC) to investigate:

- 1) In the first part of this thesis, the risk of ASD associated with the use of antidepressants during pregnancy. To achieve our goals, a review was first conducted to review and synthesize existing data regarding this research question. It seems generally that most existing studies tend to detect an association between antidepressant use during pregnancy and increased risk of ASD. However, uncertainty remains around whether antidepressant use during pregnancy independently increases the risk for ASD in the child.
- 2) Secondly, given the methodological limitations of previous studies, we further conducted a cohort study including singleton full-term children to quantify the association between antidepressant exposure during pregnancy and the risk of ASD, taking into account the trimester of exposure and several potentially confounding factors. The absolute risk was 0.7%. The results suggested a statistically significant increased risk of ASD associated with antidepressant exposure during the 2<sup>nd</sup>/3<sup>rd</sup>

trimesters of pregnancy (HR=1.87, 95% CI 1.15-3.04). In addition, we observed that the use of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) during the 2<sup>nd</sup>/3<sup>rd</sup> trimesters of pregnancy was significantly associated with more than a 2-fold increased risk of ASD. However, a potential confusion bias is not completely excluded.

- 3) In the third part of this thesis project, we were interested in evaluating the risk of ADHD associated with the use of antidepressants during pregnancy. Thus, a cohort study was conducted. The absolute risk was 3.1%. Our results suggested an increased risk of ADHD associated with exposure to antidepressants during the 2<sup>nd</sup>/3<sup>rd</sup> trimesters of pregnancy, more specifically tricyclics (HR=1.3, 95% CI 1.0-3.1), even after controlling for several confounding variables, including maternal depression/anxiety, and ADHD. However, potential residual confounding by severity is not fully ruled out.

ADHD affects about 5.0% to 7.9% of children. There is limited data on the prevalence of drug use for the treatment of ADHD. Although studies in the literature have reported an increase in the prevalence of use of ADHD medications among children over time, few updated data exist for the Canadian population. In addition, no study has investigated questions with regards to characteristics of ADHD drug dosage and class switching, as well as the determinants of the use of such drugs for children with ADHD. Therefore, in the second part of this thesis project, we conducted a longitudinal cohort study to answer all these questions using data from QPC between 1998 and 2015. It has been found that the prevalence of use of ADHD medications increases significantly over time, with a higher prevalence for boys. In addition, our results showed that ADHD medications were used predominantly (96.7%) according to the Canadian/Québec guidelines for the evaluation and treatment of ADHD. We further found that 20.4% of children had at least one switch from one class of ADHD medications to another. Several factors associated with the use of ADHD medications have been identified, including the use of anti-depressants by children before being diagnosed with ADHD (OR adjusted=3.06, 95% CI 2.21-4.22), the sex of the child, maternal ADHD and other psychic disorders.

**Keywords:** antidepressants, autism spectrum disorder, attention deficit disorder with or without hyperactivity, Québec pregnancy cohort, cohort, prevalence and determinants of use, review.

# Table des matières

Résumé.....	i
Abstract.....	iv
Table des matières.....	vii
Liste des tableaux.....	xii
Liste des figures .....	xiii
Liste des abréviations.....	xiv
Remerciements.....	xvi
Chapitre 1. Introduction .....	1
Chapitre 2. Revue de littérature .....	8
2.1 Description de l'exposition : Les AD .....	8
2.1.1 Classification des AD et mécanismes d'action .....	8
2.1.2 Prévalence de l'utilisation des AD durant la grossesse .....	10
2.1.2 Déterminants de l'utilisation des AD durant la grossesse .....	16
2.1.3 Risques associés à l'utilisation d'AD durant la grossesse chez l'enfant .....	17
2.1.4 Description des indications les plus courantes.....	30
2.2 Description des issues .....	36
2.2.1 TSA .....	36
2.2.2 Trouble du déficit d'attention avec ou sans hyperactivité .....	57
2.3 Association entre l'utilisation des AD <i>in utéro</i> et le risque de TSA chez l'enfant.....	76
2.4 Association entre l'utilisation des AD <i>in utéro</i> et le risque de TDAH chez l'enfant.....	92
Chapitre 3. Objectifs du programme de recherche .....	105
3.1 Premier volet : Axe de recherche 1 – Utilisation d'AD durant la grossesse et le risque du développement de TSA chez l'enfant.....	105
3.1.1 Article 1: <i>Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Use during Pregnancy and the Risk of Autism Spectrum Disorders: A Review. J Pediatr Genet. 2015;4(2):84-93.</i> .....	105



3.1.2 Article 2: <i>Antidepressant Use During Pregnancy and the Risk of Autism Spectrum Disorder in Children. JAMA Pediatr.</i> 2016;170(2):117-124.....	105
3.2 Deuxième volet : Axe de recherche 2 – Prévalence, Portrait et déterminants d’usage des médicaments pour le TDAH chez les enfants. ....	106
3.2.1 Article 3: <i>Prevalence and determinants of ADHD medication use in Quebec children between 2001 and 2015.</i> Under revision à <i>Birth Defects. Teratology</i> .....	106
3.3 Troisième volet : Axe de recherche 3– Utilisation d’AD durant la grossesse et le risque du développement de TDAH chez l’enfant. ....	106
3.3.1 Article 4: <i>Antidepressant Use in Pregnancy and the Risk of Attention Deficit with or without Hyperactivity Disorder in Children. Paediatr Perinat Epidemiol.</i> 2017;31(4):363-373.....	106
Chapitre 4. Méthodologie .....	107
4.1 Méthodologie de l’article 1 de l’axe de recherche 1 .....	107
4.1.1 Définition de la question de recherche : .....	107
4.1.2 Critères d’admissibilité des études.....	108
4.1.3 Stratégie de recherche .....	109
4.1.4 Sélection des études .....	109
4.1.5 Extraction des données .....	110
4.1.6 Évaluation de la qualité des études .....	110
4.1.7 Analyses statistiques .....	111
4.2 Source de données utilisées dans l’article 2 de l’axe de recherche 1 et les axes de recherche 2 et 3.....	112
4.2.1 La RAMQ .....	113
4.2.2 La BD de MED-ÉCHO.....	114
4.2.3 Le fichier de l’ISQ .....	115
4.2.4 La base de données du MELS.....	115
4.2.5 Création de la CGQ : Jumelage des bases de données.....	115
4.3 Méthodologie de l’axe de recherche 2 (article 3) .....	116
4.3.1 Devis de l’étude .....	116
4.3.2 La population à l’étude .....	117

4.3.3	Définition de l'utilisation des médicaments pour TDAH .....	117
4.3.4	La prévalence d'utilisation des médicaments pour le TDAH .....	118
4.3.5	La prévalence du diagnostic de TDAH.....	119
4.3.6	Dosage et changements de médicaments pour le TDAH.....	119
4.3.7	Déterminants de l'utilisation des médicaments pour le TDAH chez l'enfant.....	121
4.3.8	Les analyses statistiques .....	122
4.3.9	Les considérations éthiques .....	124
4.4	Méthodologie pour l'axe de recherche 1 (article 2).....	124
4.4.1	Devis de l'étude .....	124
4.4.2	Population à l'étude .....	124
4.4.3	Définition de l'exposition .....	126
4.4.4	Définition de l'issue.....	128
4.4.5	Définition du suivi des enfants .....	128
4.4.6	Les variables potentiellement confondantes .....	128
4.4.7	Les analyses statistiques .....	131
4.4.8	Les considérations éthiques .....	134
4.5	Méthodologie de l'axe de recherche 3 .....	134
4.5.1	Devis de l'étude: .....	134
4.5.2	Population à l'étude .....	134
4.5.3	Définition de l'exposition .....	135
4.5.6	Les variables potentiellement confondantes .....	136
4.5.4	Définition de l'issue.....	140
4.5.5	Période de suivi.....	140
4.5.7	Les analyses statistiques .....	140
4.5.8	Les considération éthiques.....	143
Chapitre 5. Résultats - manuscrits .....		144
Chapitre 6. Discussion .....		262
6.1	Discussion générale .....	265
6.1.1	Plausibilité biologique .....	268
6.1.2	Forces et limites de ces études.....	271

6.2 Discussion spécifique relativement à chaque article .....	290
6.2.1 Axe de recherche 1 – Article 1: <i>Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Use during Pregnancy and the Risk of Autism Spectrum Disorders: A Review</i> . Publié dans <i>J Pediatr Genet</i> . 2015;4(2):84-93.....	290
6.2.2 Axe de recherche 1 – Article 2: <i>Antidepressant Use During Pregnancy and the Risk of Autism Spectrum Disorder in Children</i> . Publié dans <i>JAMA Pediatr</i> . 2016;170(2):117-124.....	293
6.2.3 Axe de recherche 2 – Article 3: <i>Prevalence and determinants of ADHD medication use between 2001 and 2015 in children</i> . Soumis et sous-révision dans <i>Birth Defects Research Part A</i> en date du 10 septembre 2018. ....	299
6.2.4 Axe de recherche 3– Article 4: <i>Antidepressant Use in Pregnancy and the Risk of Attention Deficit with or without Hyperactivity Disorder in Children</i> . Publié dans <i>Paediatr Perinat Epidemiol</i> . 2017 Jul;31(4):363-373. ....	304
Chapitre 7. Conclusion générale et implication clinique .....	307
Bibliographie.....	312
Annexe 1. Regional, and national trends in attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) medication use: a multinational study in the North America, Europe, Asia and Oceania regions. Accepté à <i>LANCET Psychiatry</i> (Juillet 2018).....	0
Annexe 2. Premier axe de recherche: article 1 .....	21
Annexe 3: Premier axe de recherche: article 1 .....	22
Annexe 4. Deuxième axe de recherche : article 3.....	23
Annexe 5. Premier axe de recherche: article 2 .....	30
Annexe 6. “ <i>Selective serotonin reuptake inhibitors and autism:additional data on the Quebec Pregnancy/Birth Cohort</i> ” published in <i>Am J Obstet Gynecol</i> 2016. ....	35
Annexe 7. Table 1. Adjustment for multiple comparisons using the Benjamini-Hochberg procedure with regards the evaluation between antenatal antidepressant exposure and ASD risk. ....	41
Annexe 8. Troisième axe de recherche: article 4.....	43

Annexe 9. Table 2. Adjustment for multiple comparisons using the Benjamini-Hochberg procedure with regards the evaluation between antenatal antidepressant exposure and ADHD risk..... 4

Annexe 10. Évaluation de la qualité des études («Downs & Black, Checklist) ..... 6

Annexe 11. Certificat d’approbation du comité d’éthique et autorisation du comité d’accès à l’information ..... 28

## Liste des tableaux

1. Résumé des études évaluant la prévalence d'utilisation d'AD pendant la grossesse.....	12
2. Facteurs de risque de TSA .....	55
3. Facteurs de risque de TDAH .....	73
4. Sommaire des études évaluant l'association entre l'utilisation d'AD pendant la grossesse et le risque de TSA chez l'enfant .....	79
5. Sommaire des études examinant l'association entre l'utilisation d'AD <i>in utero</i> et le risque de TDAH chez l'enfant .....	95
6. Description des variables potentiellement confondantes .....	137

## Liste des figures

Figure 1. Mécanismes d'action des antidépresseurs (d'après Artigas et al., 2002) .....	8
--	---

## Liste des abréviations

AD : Antidépresseurs

TSA : Trouble du spectre autistique

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

CGQ : Cohorte des grossesses du Québec

CIM : Classification internationale des maladies

ISQ : Institut de la statistique du Québec

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

RAMQ : Régie de l'assurance maladie du Québec

RR : Risque relatif

OR : Odds ratio

HR : Hazard Ratio

VPP : Valeur prédictive positive

VPN : Valeur prédictive négative

OMS : Organisation mondiale de la santé

*À mes parents, Zohra ben Abdallah et Ali Boukhris, pour tous les sacrifices et le soutien consentis à mon éducation. A mon bébé, Adam, qui a pointé son bout de nez durant ma quatrième année de doctorat. Cette thèse vous est dédiée.*



# Remerciements

Cette présente thèse est le fruit de 6 années d'apprentissage et de collaboration avec plusieurs collègues et chercheurs qui ont rendu possible l'élaboration de cette thèse.

J'aimerais tout d'abord remercier énormément ma directrice de recherche, Dre Anick Bérard, de m'avoir acceptée et accueillie chaleureusement dans son laboratoire pour entreprendre mes études au doctorat. Grace à son expertise, sa rigueur scientifique et son engouement pour la recherche scientifique, Dre Anick Bérard a contribué grandement à mener ce projet de thèse. Dre Bérard m'a offert une opportunité précieuse de travailler sur un projet motivant en m'épaulant régulièrement et m'orientant, permettant ainsi l'avancement avec succès des études incluses dans ce projet de thèse. En outre, le sens de l'écoute et les qualités humaines de compréhension de la Dre Bérard constituent des facteurs importants aboutissant à la réalisation de ce projet doctoral.

Je veux également adresser mes sincères remerciements à Mme Odile Sheehy de m'avoir aidée à me familiariser avec l'utilisation de logiciel statistique et l'utilisation de la base de données administratives. De plus, tout au long de ce travail de doctorat, Mme Odile n'a pas cessé de m'encourager inconditionnellement à progresser. Les conseils qu'elle m'a prodigués constituent un apport considérable contribuant à l'accomplissement de ce travail doctoral.

Je tiens également à exprimer ma gratitude envers mes collègues et amis pour leur soutien moral et leurs conseils en matière d'analyse statistique permettant l'enrichissement de mes connaissances dans le domaine de la pharmacoépidémiologie : Flory Munanda Tsobo, Sonia Chaabane, Fatiah Karam, Maëlle Dandjinou, Maxim Lemelin, Jessica Gorgui et Jinping Zhao.

Je suis infiniment gréee à mon comité consultatif, Dre Brigitte St-Martin et Dre Lucie Blais, pour leurs disponibilités et leurs suggestions et critiques constructives à chaque rencontre dans le but d'améliorer les études illustrées dans cette thèse.

J'adresse également mes remerciements au Réseau québécois de la recherche en périnatalité (QTNPR) - Instituts de recherche en santé du Canada (IRSC) pour leur soutien financier.

Je souhaite aussi remercier les membres de mon jury de thèse pour leur travail de révision.

Enfin, mon extrême reconnaissance va à ceux qui m'ont offert un soutien affectif incomparable, un élément déterminant dans la réalisation de cette thèse : mes chers parents ; ma douce-moitié, mon époux, Hedi ; mes frères et ma sœur, Rihab, Seif et Aymen ; et tous mes amis.

# Chapitre 1. Introduction

La dépression est un trouble psychiatrique très répandu dans la pratique médicale. Selon les estimations de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), les troubles dépressifs seront la deuxième cause principale du fardeau mondial de maladie d'ici 2020 (3). La dépression touche fréquemment les femmes en âge de procréer au cours de leur vie, avec une prévalence de 20% (4, 5). Également, il a été rapporté que durant la grossesse environ 15% des femmes enceintes souffrent de symptômes dépressifs (6, 7). La dépression durant la grossesse peut mener à des conséquences néfastes, tant pour la mère que pour l'enfant. En effet, plusieurs études ont rapporté que la dépression prénatale est associée à la prématurité (HR ajusté combiné=1,18, IC à 95% 1,08-1,28)(8), le faible poids à la naissance (HR ajusté combiné=1,17, IC à 95% 1,06-1,30)(8), l'accouchement par césarienne, l'admission aux soins intensifs, la dépression postpartum (OR ajusté=2,27, IC à 95% 1,42-3,63)(9), et aux troubles neurocognitifs et du développement socioémotionnel chez l'enfant (10-15). En outre, la dépression non-traitée durant la grossesse a été liée à une augmentation du risque de prééclampsie (16) et l'adoption d'un comportement à risque élevé, notamment la consommation de substances illicites et d'alcool et une mauvaise nutrition (17).

Depuis la catastrophe de la thalidomide dans les années 1960, les professionnels de la santé ont été de plus en plus prudents quant à la prescription de médicaments pendant la grossesse dû à une plus grande conscience générale des effets tératogènes potentiels pendant cette période critique. Les antidépresseurs (AD) sont parmi les médicaments les plus fréquemment utilisés pendant la grossesse, pris par jusqu'à 13% des femmes enceintes (18). Considérant que 50% des grossesses sont non-planifiées, il n'est pas surprenant d'observer un

taux élevé de femmes utilisant des AD durant la grossesse, résultant en un grand nombre de femmes et de fœtus exposés aux médicaments durant la période précédant la découverte de l'existence de la grossesse (19). Bien que plusieurs essais cliniques randomisés (ECR) concernant l'efficacité d'antidépresseurs pour le traitement de la dépression chez les adultes ont tendance à démontrer l'efficacité, l'évidence découlant de ces études peut être potentiellement compromise par des limites inhérentes à ces études, incluant :

- La généralisabilité est souvent limitée (les patients inclus ne sont pas représentatifs de la population générale souffrant de dépression en raison de critères stricts d'inclusion et d'exclusion)(20-23)
- La violation (par exemple, l'inflation des scores de sévérité) des critères d'inclusion pour les participants recrutés plus tard au cours de l'essai clinique dû aux contraintes résultantes de la combinaison d'intérêts financiers et de restrictions éthiques et administratives, ainsi que la pression de terminer l'étude dans les délais prévus de l'étude tout en recrutant un large échantillon(24)
- L'exclusion de patients présentant des antécédents d'épisodes dépressifs ou des troubles morbides, limitant les données sur l'efficacité des antidépresseurs chez cette population de patients. (25)
- La mesure de l'issue de l'efficacité via les échelles psychométriques en utilisant des instruments qui sont considérés inappropriés, tel que The Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) qui est le plus souvent utilisé dans ECR.(26)
- Dans la plupart des essais cliniques sur les antidépresseurs, l'information concernant les symptômes dépressifs est obtenue en fonction de modifications de la gravité de la

dépression auto-rapportée par les participants ou collectés par des enquêteurs qualifiés, ce qui peut conduire à des erreurs aléatoires dans les mesures des symptômes dépressifs. Cependant, contrairement aux mesures objectives par l'intermédiaire des marqueurs biologiques, la mesure des symptômes dépressifs peut être associée à des sources de biais supplémentaires.(26)

- Le biais de réponse peut être plus problématique dans les essais sur les AD dû à la nature subjective de l'évaluation des symptômes en se basant sur des rapports de patients.(27)
- Le double aveugle qui permet de maintenir la randomisation au cours d'un ECR peut potentiellement être interrompu compte tenu que les participants peuvent déterminer s'ils reçoivent des AD ou un placebo en raison des effets secondaires relatifs aux médicaments psychoactifs.

Dans une revue systématique et une méta-analyse, il a été rapporté que les AD étaient plus efficaces que le placebo chez les adultes souffrant de la dépression. En ce qui concerne les bénéfices de la prise d'antidépresseurs durant la grossesse, peu de données d'efficacité chez la femme enceinte sont disponibles à cause de plusieurs facteurs qui compromettent l'accumulation des évidences, incluant les issues éthiques concernant l'inclusion de femmes enceintes dans les ECR, et des limites méthodologiques dans les études observationnelles, incluant le biais de confusion.(28) D'autre part, les études portant sur le risque d'utilisation d'AD pendant la période gestationnelle demeurent controversées. Toutefois, malgré l'incertitude concernant la balance risque-bénéfice du traitement pharmacologique de la dépression durant la grossesse tant pour la santé de la mère que du fœtus, il est possible que les femmes souffrant de la dépression éprouvent des difficultés à décider si elles doivent ou non

prendre des AD pendant la grossesse, et ce, bien qu'il y ait d'autres alternatives thérapeutiques non-pharmacologiques à considérer.

Bien que les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) constituent la classe d'AD la plus utilisée pendant la grossesse et que leurs utilisations aient fortement augmenté, d'autres AD, tel que les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine-noradrénaline (IRSN) et les AD tricycliques (ATC), sont aussi des options de traitement pharmacologique pour la dépression (29, 30). Considérant que les AD sont parmi les médicaments les plus utilisés pendant la grossesse et que la *Food and Drug Administration* (FDA) et Santé Canada n'autorisent pas l'inclusion des femmes enceintes dans les essais cliniques contrôlés par crainte d'effets nuisibles des médicaments sur le développement du fœtus, plusieurs questions ont été soulevées concernant l'innocuité de l'exposition à ces médicaments sur la santé de la mère et l'enfant. En fait, les données disponibles sur l'innocuité de l'utilisation de ces médicaments durant la grossesse sont non concluantes et demeurent controversées. En effet, des études précédentes ont rapporté une association entre l'usage des AD durant la grossesse et le risque de malformations congénitales, incluant des malformations cardiaques (OR groupé=1,28, IC à 95% 1,11-1,47) (31, 32) et d'omphalocèles (33), de fausses-couches, d'hypertension pulmonaire du nouveau-né (OR ajusté=4,29, IC à 95% 1,34-13,77)(34), de prématurité, de petit poids à la naissance ainsi que d'hypertension gestationnelle(35-37). D'autre part, d'autres études ont montré une association entre l'exposition prénatale aux AD et le risque de trouble du spectre autistique (TSA) (OR ajusté=2,0, IC à 95% 1,2-3,6 ; HR ajusté=1,5, IC à 95%1,2-1,9)(38, 39) et de trouble du déficit d'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH) (OR ajusté= 3,63, IC à 95% 1,2-11,04 ; HR ajusté=1,2, IC à 95% 1,1-1,4)(40, 41), mais ces études sont limitées et leurs résultats sont contradictoires. Ainsi, les professionnels de la santé et les femmes enceintes sont mal

positionnés pour prendre une décision éclairée concernant la prise de thérapie pharmacologique ou non pour traiter la dépression durant la grossesse. En effet, il est crucial de considérer les risques-bénéfices de l'utilisation des AD pendant la grossesse sur la santé de la mère et du fœtus, en plus de tenir compte des conséquences d'une dépression non traitée sur le bien-être de la mère, le risque de suicide et les issues obstétricales et périnatales. Ainsi, plusieurs études s'avèrent nécessaires pour aider les professionnels de la santé dans leur pratique médicale. Cette thèse tentera donc d'aborder cette problématique, plus précisément l'impact de l'utilisation des AD durant la grossesse sur la santé mentale de l'enfant, en particulier le TSA et le TDAH.

Quoique le lien entre l'exposition aux AD durant la grossesse et le risque de TSA et de TDAH chez l'enfant soit peu documenté, certaines études ont suggéré une association statistiquement significative entre la prise d'AD durant la grossesse et le risque de TSA (38, 39, 42-44) et de TDAH (40, 41, 45) chez l'enfant, tandis que d'autres études ont rapporté l'absence d'association entre la prise d'AD durant la grossesse et le risque de TSA (OR ajusté=1,10, IC à 95% 0,70-1,70 ; OR ajusté=0,90, IC à 95% 0,50-1,54 ; OR ajusté=1,55, IC à 95% 0,59-4,08) ; RR ajusté=1,20, IC à 95% 0,90-1,61) (45-48) et de TDAH (HR ajusté=0,98, IC à 95 % 0,77-1,24) ; OR ajusté=0,97, IC à 95% 0,53-1,69) (44, 46). Par conséquent, les résultats sont contradictoires et il est indispensable d'effectuer des études supplémentaires. Ainsi, le premier volet de la présente thèse décrit une étude portant sur l'utilisation d'AD durant la grossesse et le risque du développement de TSA chez l'enfant (Axe de recherche 1 : articles 1 et 2) en utilisant la Cohorte québécoise des grossesses (CGQ). De plus, nous avons réalisé une étude de cohorte de nature populationnelle à partir des données de la CGQ afin d'examiner le lien entre l'utilisation des AD *in utero* et le risque de TDAH chez l'enfant, présentée dans le troisième volet dans la présente thèse (Axe de recherche 3 : article 4).

Bien que nous ayons effectué une étude observationnelle examinant l'association entre la prise d'AD et le risque de TDAH comme mentionné ci-haut, dans le deuxième volet de cette thèse, nous nous sommes intéressés au TDAH chez l'enfant dans la mesure d'investiguer le portrait d'utilisation des médicaments pour TDAH dans un contexte canadien. En fait, au cours des dernières décennies, une prévalence accrue de l'utilisation de médicaments contre le TDAH par les enfants a été signalée dans plusieurs pays, y compris au Royaume-Uni (49-51), aux États-Unis (52, 53) et au Canada (54, 55), ce qui soulève des préoccupations quant à une probabilité de surdiagnostic de TDAH et une utilisation inappropriée de ces médicaments.

Selon les lignes directrices canadiennes pour le diagnostic et le traitement du TDAH (56), la prise en charge du TDAH consiste à utiliser une approche multimodale qui inclut la psychoéducation, les interventions comportementales et/ou professionnelles, les accommodements éducatifs, les traitements psychologiques et la gestion médicale. Les traitements pharmacologiques pour le TDAH sont recommandés si les interventions psychologiques ont échoué ou ne sont pas disponibles pour les enfants atteints de TDAH (57). En effet, le méthylphénidate et les stimulants à base d'amphétamine ont été les médicaments les plus largement utilisés et ont été considérés comme la première ligne de traitement pharmacologique pour le TDAH (58, 59). De plus, il a été montré que les stimulants sont efficaces pour la prise en charge des symptômes du TDAH par l'amélioration des résultats cognitifs et psychosociaux (60, 61). En revanche, l'arrêt de l'utilisation de médicaments contre le TDAH chez les enfants a été associé à une rechute des symptômes de concentration et de sevrage, ce qui est inconfortable et peut, temporairement, interférer avec les activités quotidiennes de l'enfant.



L'augmentation drastique de l'utilisation des médicaments contre le TDAH chez les enfants reste un sujet controversé. Certaines études ont rapporté des données sur l'utilisation de médicaments chez les enfants ayant reçu un diagnostic de TDAH (51, 55, 57, 62). En outre, la plupart des études retracées dans la littérature ont rapporté des données sur les tendances d'utilisation des médicaments pour le TDAH, surtout chez les jeunes enfants, et n'ont pas été mises à jour depuis. Seulement deux études ont rapporté une mise à jour des données sur les prescriptions des médicaments pour le TDAH au Royaume-Uni et au Canada (50, 54) : les auteurs ont trouvé une augmentation de la prévalence des médicaments prescrits pour le TDAH dans tous les groupes d'âge. Cependant, peu d'études ont étudié les déterminants potentiels qui pourraient en partie expliquer l'augmentation des prescriptions de TDAH au fil du temps. Également, jusqu'à maintenant, les caractéristiques du dosage des médicaments spécifiques pour le TDAH et les substitutions chez les enfants n'ont pas été évaluées.

Compte tenu que les estimations des tendances d'utilisation des médicaments pour le TDAH au fil du temps sont nécessaires pour nous donner un aperçu de la pertinence de l'utilisation des médicaments pour le TDAH, nous proposons, dans le deuxième volet de cette thèse, une étude qui porte sur la description de la prévalence et du portrait d'usage des médicaments pour le TDAH dans le temps (entre 1998 et 2015), des caractéristiques des dosages, et des changements de classes de médicaments en utilisant les données de la CGQ. Nous avons aussi identifié et quantifié des déterminants potentiels associés à la prise de ces médicaments par les enfants. Ensuite, une étude multinationale portant sur les tendances régionales et nationales de l'utilisation des médicaments pour le TDAH en Amérique du Nord (incluant les données de la CGQ), Europe, Asie et Océanie a permis de caractériser la prévalence de l'utilisation des médicaments pour le TDAH entre 1998 et 2009 (Annexe 1).

## Chapitre 2. Revue de littérature

### 2.1 Description de l'exposition : Les AD

#### 2.1.1 Classification des AD et mécanismes d'action

Les AD sont des médicaments prescrits pour le traitement des troubles psychiques, notamment la dépression, l'anxiété, la schizophrénie et autres psychoses (63). D'autre part, les AD peuvent être prescrits pour atténuer d'autres problèmes, comme les troubles paniques et la douleur (64). Les AD agissent selon trois principaux mécanismes d'action (65) : l'inhibition de la recapture (1), de la dégradation de la sérotonine (5-HT) (2) ou du blocage d'un récepteur du neurotransmetteur (3) (Figure 1).

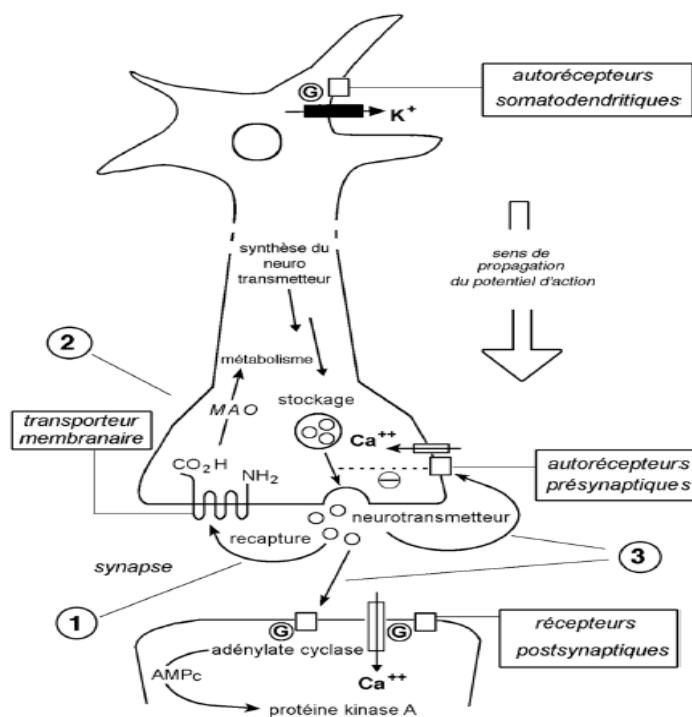


Figure 1. Mécanismes d'action des AD (d'après Artigas et al., 2002).

On distingue cinq classes d'AD :

- a. ISRS : ces AD agissent en augmentant de façon sélective la transmission sérotoninergique centrale (66). En effet, les ISRS permettent l'augmentation des concentrations intrasynaptiques de 5-HT consécutive au blocage sélectif de son transporteur de haute affinité, appelé SERT (67).
- b. IRSN : Les IRNS ont une action mixte sur la sérotonine et la noradrénaline. Ils agissent en inhibant spécifiquement la recapture de la sérotonine et la noradrénaline par les neurones-présynaptiques via un blocage des transporteurs sélectifs de la sérotonine et la noradrénaline, SERT et NET (68, 69), respectivement, résultant en une augmentation de la concentration de ces neuromédiateurs dans la fente synaptique.
- c. Inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) : le mécanisme d'action de ces AD implique une inhibition de l'activité des monoamines oxydases. Ces dernières sont des enzymes assurant la dégradation des monoamines et subséquemment l'inactivation des neurotransmetteurs, incluant la sérotonine, la noradrénaline et la dopamine (70, 71), ce qui entraînent une augmentation de la concentration de ces neurotransmetteurs au niveau des terminaisons nerveuses (72, 73).
- d. ATC : ils sont les AD les plus anciens et furent développés dans les années 1950 et 1960. Ces AD agissent en empêchant la recapture par les neurones présynaptiques des neurotransmetteurs, notamment la sérotonine et la noradrénaline (74, 75), ce qui engendre une augmentation de la concentration de ces neuromédiateurs dans la fente

synaptique. Toutefois, ces AD bloquent également les récepteurs histaminiques, cholinergiques et alpha 1-adrénergiques, entraînant ainsi des effets indésirables, tels que la prise de poids, la sécheresse buccale, la constipation et la somnolence (75).

- e. Autres AD : les autres AD comprennent les antagonistes de la sérotonine et inhibiteurs de la recapture (ASIR) et le bupropion. Le bupropion a été développé en 1989 pour le traitement de la dépression. Son mécanisme d'action consiste à inhiber la recapture de la noradrénaline et de la dopamine (76, 77). Les ASIR agissent comme des antagonistes puissants des récepteurs 5-HT<sub>2</sub> et inhibent le transporteur de la sérotonine (78, 79), en plus de bloquer le transporteur de la norépinéphrine (78). En outre, on trouve, parmi les autres AD, les tétracycliques qui ont un effet sur les systèmes sérotoninergiques et noradrénergiques (80). Ces tétracycliques agissent aussi en bloquant les récepteurs  $\alpha$ <sub>2</sub>-adrénergique présynaptiques pour favoriser la décharge de la sérotonine (5HT) et de la norépinéphrine (NE) (81, 82).

### **2.1.2 Prévalence de l'utilisation des AD durant la grossesse**

La prévalence de l'utilisation des AD durant la grossesse a augmenté au fil du temps (83, 84). Il a été estimé qu'entre 2% et 8% des femmes prennent des AD durant la grossesse (18, 29, 30, 83, 85-99).

Le tableau 1 présente en détails les études documentant la prévalence d'utilisation d'AD durant la grossesse dans plusieurs pays. Dans un contexte canadien, une étude de cohorte incluant des femmes enceintes assurées par la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ) a montré une augmentation de la prévalence de l'utilisation des AD chez la femme enceinte de

2,1% en 1998 jusqu'à 4,3% en 2009 (89). D'autre part, d'autres études effectuées dans d'autres provinces au Canada, notamment en Colombie-Britannique et au Manitoba, ont rapporté une prévalence de 3% pour la période entre 2002 et 2011 (94) et 3,9% en 2001 et 6,1% en 2013 (98), respectivement. Quant aux études ayant évalué la prévalence de l'usage des AD aux États-Unis, une étude de cohorte a montré que 8,1% des femmes enceintes couvertes par l'assurance publique (Medicaid) ont été exposées aux AD en 2007 (88). Une seconde étude de cohorte aux États-Unis, celle-ci incluant des femmes ayant une assurance privée, a rapporté que la prise d'AD durant la grossesse était estimée à 6,5% en 2011 (99). Au Danemark, la prévalence de l'utilisation d'AD chez les femmes enceintes a augmentée de 0,2% au début de 1997 à 3,2% en décembre 2009 (85), tandis qu'en Europe, la prévalence de l'utilisation des AD pendant la grossesse peut varier de 3 à 6% (83).

Étant donné que 50% des grossesses en Amérique du Nord ne sont pas planifiées (100), plusieurs femmes peuvent être exposées aux AD durant le premier trimestre de grossesse sans le savoir. En effet, l'utilisation d'AD durant le premier trimestre de grossesse a été estimée à 2-10% de toutes les grossesses (29, 90, 92, 101, 102). Une autre étude incluant des femmes enceintes assurées par la RAMQ a évalué la prévalence de l'utilisation des AD en fonction du trimestre de grossesse (103) : il ressort qu'en 2009, la prévalence d'utilisation d'AD était de 4,3% au premier trimestre, 2,4% au deuxième trimestre et 1,6% au troisième trimestre.

En dépit de ces données, une grande proportion de femmes préfèrent cesser leur traitement lorsqu'elles apprennent qu'elles sont enceintes et la majorité d'entre elles le font par crainte des effets nocifs sur le développement de leur enfant (104).

**Tableau 1.** Résumé des études évaluant la prévalence d'utilisation d'AD pendant la grossesse.

Auteurs	Devis d'étude	Période	Lieu	Source de données	Résultats Prévalence
Bérard et al., 2017(89)	Étude de cohorte	1998-2009	Québec, Canada	CGQ : Femmes enceintes assurées par la RAMQ médicaments	1998 : 2,1% 2009 : 4,3%
Ramos et al., 2007(90)	Étude de cohorte	1998-2002	Québec, Canada	CGQ : Femmes enceintes assurées par la RAMQ médicaments	Prévalence au premier trimestre : 3,7%
Alwan et al., 2011(91)	Étude de prévalence	1998-2005	Arkansas, California, Georgia, et Iowa, États-Unis	“National Birth Defects Prevention Study”	1998 : 2,5% 2005 : 8,1%
Cooper et al., 2007(29)	Étude de prévalence	1999-2003	États-Unis	Tennessee Medicaid	1999 : 5,7% 2003 : 13,4% pour toute la période d'étude : 8,7%
Andrade et al., 2008(18)	Étude de prévalence	1996-2005	États-Unis	Bases de données administratives automatisées issues de 7 plans de santé impliqués dans le <i>Heath Maintenance Organization Research Network Center</i>	1996 : 2,0% 2004-2005 : 7,6%

---

Jimenez et al., 2013(85)	Étude de prévalence	1997-2010	Danemark	Grossesses enregistrées dans <i>the Danish Birth Registry</i>	1997 : 0,2% 2010 : 3,2%
Ververs et al., 2006(92)	Étude de prévalence	2000-2003	Pays-Bas	Dossiers médicaux et données de prescription de l'une des plus grandes compagnies d'assurance maladie néerlandaises <i>The VGZ Health Insurance Company</i>	1,80%
Bakker et al., 2008(83)	Étude de prévalence	1995-2004	Pays-Bas	Base de données <i>The Interaction (Northern et Eastern Netherlands)</i>	SSRI : 1995 : 6/1 000 2004 : 18/1 000
Wichman et al., 2008(30)	Étude de prévalence	1993-2007	États-Unis	Base de données du département de gynécologie et obstétrique du <i>Mayo Clinic Medical Center</i>	Seulement ISRS : 1993 : 0,4% 2007 : 6,6%
Petersen et al., 2011(87)	Étude de prévalence	1992-2006	États-Unis	Base de données de <i>The Health Improvement Network (THIN), a Primary Care database</i>	1992 : 0,8% 2006 : 3,3%
Meunier et al., 2013(93)	Étude de prévalence	2002-2010	États-Unis (CDC)	Enquête de santé : 2002–2010 <i>National Ambulatory Medical et National Hospital Ambulatory Medical</i>	Les visites prénatales associées à la prescription d'un AD sont passées de 0,7% en 2002-2006 à 2,1% en 2007-2010

---

---

Smolina et al., 2015(94)	Étude de prévalence	2002-2011	Colombie-Britannique, Canada	Base de données PDR	3%
Huybrechts et al., 2013(88)	Cohorte	2000-2007	États-Unis	Medicaid	8,1%
Margulis et al., 2014(95)	Étude de prévalence	1989-2010	Royaume-Unis	Grossesses enregistrées dans la base de données CPRD	1 <sup>er</sup> trimestre : 2,8%
Colvin et al., 2011(96)	Cohorte	2002-2006	Australie	Base de données administratives	ISRS : 3,8%
Mitchell et al., 2011(97)	Étude de prévalence	1976-2008	États-Unis	<i>The Slone Epidemiology Center Birth Defects Study, 1976-2008, et The National Birth Defects Prevention Study, 1997-2003</i>	1 <sup>er</sup> trimestre 1976-1978 : 1,0% 2006-2008 : 7,5%
Leong et al., 2017(98)	Cohorte	2001-2013	Manitoba, Canada	<i>The Manitoba Centre for Health Policy</i>	2001 : 3,9%, 2013 : 6,4%
Hanley et al., 2014(99)	Cohorte	2006-2011	États-Unis	Base de données: <i>the Truven Health MarketScan</i>	6,5%

---



**Légende.** CDC: *Centers for Disease Control*; CGQ: *Cohorte des grossesses du Québec*; CPRD: *Clinical Practice Research Datalink*; PDR: *Perinatal Data Registry*.

### 2.1.2 Déterminants de l'utilisation des AD durant la grossesse

Les études portant sur les prédicteurs de l'utilisation des AD durant la période gestationnelle sont limitées. La première étude publiée en 2005 avait pour objectif de déterminer les facteurs qui influençaient la décision de continuer ou d'arrêter durant la grossesse les AD chez les femmes dépressives (105). Les auteurs de cette étude ont rapporté que les facteurs suivants étaient des déterminants potentiels de la prise de décision de continuer ou d'arrêter les AD durant la grossesse : la perception des femmes enceintes *a priori* et finale (après avoir obtenues des renseignements fondés sur des données probantes par le *Motherisk Program*, un service fournissant des renseignements sur le risque ou la sûreté des médicaments pendant la grossesse et l'allaitement) du risque de l'utilisation des AD pendant la grossesse (respectivement  $p=0,04$  et  $p<0,001$ ) ; et les conseils favorables à l'utilisation des AD pendant la grossesse ( $p=0,02$ ). D'autres études retracées dans la littérature ont suggéré que l'âge maternel (pour  $>25$  ans ; odds ratio [OR] ajusté=2,04, intervalle de confiance [IC] à 95% 1,94-2,14) (29), la race (race blanche non-hispanique vs non-blanche ; OR ajusté=3,3, IC à 95% 2,1-5,3) (106) et le niveau d'éducation (supérieur à 12 années d'études ; OR ajusté=1,09, IC à 95% 1,02-1,15) (107) étaient des facteurs associés à l'exposition aux AD pendant la grossesse. Une étude canadienne incluant 97 680 femmes enceintes couvertes par la RAMQ a également identifié des prédicteurs de l'utilisation des AD pendant cette période (90) : l'âge maternel (les femmes enceintes plus âgées), être bénéficiaire de l'assistance sociale, et avoir eu un antécédent de dépression étaient des facteurs associés de façon statistiquement significative à l'utilisation des AD pendant la grossesse (au début et à la fin de la grossesse). Récemment, une étude utilisant les enquêtes nationales sur la santé

et la nutrition 2007-2012 (*National Health and Nutrition Examination Survey* ou NHANES) aux États-Unis a rapporté que les femmes enceintes exposées aux AD étaient en dessous du taux de pauvreté ( $p=0,0376$ ), avaient une assurance santé ( $p=0,0005$ ), ce qui reflète le fait que d'avoir accès à des soins de santé est un prédicteur important de la prise d'AD durant la grossesse (108). Toutefois, contrairement aux autres études qui ont observé une association entre l'ethnicité et la prise d'AD pendant la grossesse, aucune différence statistiquement significative n'a été détectée pour l'origine ethnique entre les utilisateurs d'AD et les non-utilisateurs de ces médicaments pendant la grossesse.

### **2.1.3 Risques associés à l'utilisation d'AD durant la grossesse chez l'enfant**

Étant donné que l'utilisation d'AD pendant la grossesse a fortement augmenté au fil du temps, l'acquisition des connaissances concernant la sécurité de la prise de ces médicaments constitue une priorité de la santé publique. Ainsi, plusieurs études ont évalué l'impact de l'utilisation d'AD durant la grossesse sur les issues périnatales.

#### **2.1.3.1 Les ISRS**

##### **A. Les malformations congénitales**

De nombreuses études épidémiologiques ont évalué l'association entre l'exposition aux AD, spécifiquement les ISRS, durant la grossesse et le risque de malformations congénitales. Certaines études ont rapporté un lien statistiquement significatif entre l'exposition aux AD pendant la grossesse et le risque de malformations congénitales (33, 89, 109-113), tandis que d'autres n'ont démontré aucune association (114-117). Cette disparité des résultats peut être potentiellement expliquée par plusieurs

facteurs, tels que la présence d'un biais de confusion par indication (l'association entre une exposition et une issue donnée peut s'expliquer en totalité ou en partie par l'indication pour laquelle le médicament est prescrit, dans ce cas-ci la dépression sous-jacente de la mère), un manque de puissance statistique (le nombre de cas exposés est faible), ou de différences au niveau méthodologique (devis de l'étude, définition de la fenêtre d'exposition durant la grossesse, durée du suivi pour la détection des malformations congénitales, etc.). Bien que les résultats des études soient conflictuels, il y a de plus en plus d'évidences qui tendent à indiquer une association entre l'utilisation des ISRS pendant la grossesse et le risque de malformations congénitales majeures. Récemment, une étude de cohorte qui incluait 18 487 femmes enceintes dépressives a montré que l'exposition au citalopram, un ISRS, au premier trimestre de grossesse a été associée à une augmentation statistiquement significative de 36,0% du risque de malformations congénitales majeures (OR ajusté=1,36, IC à 95% 1,08-1,73) (89). Comme plusieurs études ont été effectuées au fil du temps, un certain nombre de méta-analyses ont été conduites dans le but de tirer des conclusions définitives concernant l'association entre l'exposition aux AD pendant la grossesse et le risque de malformations congénitales. Ainsi, on a retracé dans la littérature scientifique plusieurs méta-analyses qui ont montré une association entre l'exposition aux ISRS durant le premier trimestre et le risque de malformations congénitales (32, 118-121). Récemment, une méta-analyse réalisée par Gao et coll. (121) a suggéré que l'exposition à la fluoxétine au premier trimestre est associée à une augmentation de 18% du risque de malformations congénitales majeures (risque relatif [RR] groupé=1,18, IC à 95% 1,08-1,29) et plus

spécifiquement de 36% du risque de malformations cardiaques (RR groupé=1,36, IC à 95% 1,17-1,59) après avoir inclus 16 études de cohorte.

Une méta-analyse conduite par notre groupe avait évalué le lien entre l'utilisation de la paroxétine et le risque de malformations congénitales en incluant 23 études publiées entre 1966 et 2015 comparant des femmes exposées au paroxétine, un ISRS, à des femmes non-exposées au premier trimestre de grossesse (32). Il ressort de cette étude que l'exposition à la paroxétine au premier trimestre est associée à une augmentation du risque de malformations congénitales majeures (OR groupé=1,23, IC à 95% 1,10-1,38) et des malformations congénitales cardiaques (OR groupé=1,28, IC à 95% 1,11-1,47) (32). Cette association observée était toujours présente en utilisant plusieurs groupes comparateurs (exposé aux AD autres que la paroxétine, diagnostiqué avec la dépression mais non exposé à aucun AD) afin de contrôler davantage pour un biais de confusion d'indication.

Myles et coll. (118) a démontré que la paroxétine (OR groupé=1,29, IC à 95% 1,11-1,49) et la fluoxétine (OR=1,14, IC à 95% 1,01-1,30) sont associés à un risque de malformations congénitales majeures. Toutefois, certaines études pertinentes n'ont pas été incluses dans cette méta-analyse. Aussi, la majorité des études incluses ne faisaient pas de distinction entre l'effet potentiel de la dépression (la condition sous-jacente) et l'effet du médicament (paroxétine) sur le risque de malformations majeures et cardiaques.

Grigoriadis et al. (120) ont démontré que l'exposition à la paroxétine durant la grossesse est en relation avec l'augmentation du risque de malformations cardiaques (RR

groupé=1,43, IC à 95% 1,08-1,88 ; 19 études incluses). Nikfar et al. (119) ont également rapporté une augmentation du risque de malformations congénitales majeures associée à la prise d'ISRS pendant la grossesse (OR=2,72, IC à 95% 1,10-1,47 ; 25 études incluses). Cependant, certaines études incluses (96, 122-124) dans cette méta-analyse n'avaient pas contrôlé pour plusieurs facteurs de confusion potentiels, tels que les infections maternelles et les comorbidités.

### **B. Prématurité, petit poids à la naissance, et petit poids à la naissance exprimé en fonction de l'âge de gestation**

Les évidences actuelles soutiennent un lien entre l'utilisation des ISRS durant la grossesse et l'augmentation du risque de la prématurité (37, 96, 125-136). Récemment, une étude de cohorte incluant 1 580 629 enfants nés en Suède entre 1996 et 2012 a démontré une association statistiquement significative entre l'exposition aux ISRS durant la grossesse et le risque de prématurité (OR ajusté=1,33, IC à 95% 1,16-1,53) (125). Une récente méta-analyse d'Eke et al. (126) a évalué l'impact de la prise des ISRS durant la grossesse sur la prématurité. Cette étude incluait au total 8 études (cohorte ou cas-témoins, 1 237 699 femmes) qui comparaient des femmes exposées aux ISRS durant la grossesse *vs.* des femmes non-exposées. Dans cette méta-analyse, les auteurs ont observé une augmentation du risque de la prématurité associée à l'exposition aux ISRS pendant la grossesse (OR ajusté=1,24, IC à 95% 1,09-1,41). Également, dans une analyse de sous-groupe en fonction de la définition du groupe de contrôle (des femmes déprimées et non-exposées aux ISRS *vs.* des femmes non-déprimées et non exposées aux ISRS),

les auteurs ont montré une association statistiquement significative (6.8% vs. 5.8%, OR ajusté=1,17, IC à 95% 1,10-1,25). D'autre part, dans des analyses de sensibilité en fonction du devis de l'étude et du trimestre d'exposition, les résultats ont aussi démontré une augmentation accrue du risque de la prématurité liée à l'exposition aux ISRS pendant la grossesse. En revanche, certaines études n'ont pas rapporté une association statistiquement significative entre les enfants exposés aux ISRS *in utero* et ceux non-exposés (137-141), ce qui peut être expliqué par un manque de puissance statistique (faible taille d'échantillon).

Quant aux risques de petit poids à la naissance et petit poids à la naissance exprimé en fonction de l'âge de gestation associés à l'utilisation des ISRS pendant la grossesse, les données sont conflictuelles. Une première méta-analyse qui incluait 9 études de cohortes prospectives (n=949) a rapporté une association statistiquement significative entre la prise d'ISRS pendant le troisième trimestre de grossesse et le risque du faible poids à la naissance (142) (OR groupé=3,64, IC à 95% 1,01-13,08) et l'augmentation du risque du faible poids à la naissance associée à la prise d'ISRS pendant la grossesse a été rapportée par une méta-analyse conduite par Hsiang et al. (128) (RR groupé=1,48, IC à 95% 1,22-1,79). Une autre étude de cohorte prospective parmi la fratrie (n=27 756 ; 194 exposés aux ISRS vs. 27 500 non exposés) a démontré une diminution de 250 grammes du poids à la naissance des enfants exposés aux ISRS pendant la grossesse en comparaison à ceux issus des mères non-exposées (IC à 95% - 372-380) (143). D'un autre côté, plusieurs études ont rapportés l'absence d'une augmentation du risque du faible poids à la naissance en lien avec l'utilisation des ISRS pendant la grossesse (130, 133, 138, 144). Une récente étude de cohorte prospective

effectuée par Viktorin et al. (145) qui se démarquent par une grande taille échantillonnale (392 029 enfants nés entre 2006-2009) a rapporté l'absence de différence de poids à la naissance entre des enfants exposés aux ISRS durant la grossesse et ceux non-exposés.

Concernant le risque de petit poids à la naissance exprimé en fonction de l'âge de gestation, une association a été rapportée dans les études d'Oberlander et al. (146), de Toh et al (139) et de Jensen et al. (147). L'étude d'Oberlander et al (146) incluait 119 547 participants a montré un lien entre l'exposition prénatale aux ISRS et le risque de petit poids à la naissance exprimé en fonction de l'âge de gestation (différence=0,003, IC à 95% 0,007-0,059). En outre, Toh et al 2009 (139) montraient un risque plus élevé de petit poids à la naissance exprimé en fonction de l'âge de gestation pour les femmes qui utilisaient des ISRS pendant la grossesse vs. les femmes non-exposées aux ISRS pendant la grossesse (OR ajusté=1,68, IC à 95% 1,03-2,74 ; 21 cas exposés) (139). Le risque étaient plus accru pour les femmes qui continuaient l'utilisation des ISRS plus tard pendant la grossesse comparativement à un groupe contrôle de femmes non-exposées pendant la grossesse (OR ajusté=3,01, IC à 95% 1,65-5,47) ; 15 cas exposés) (139). Cependant, d'autres études ont indiqué que l'utilisation des ISRS pendant la grossesse n'était pas associée au risque de petit poids à la naissance exprimé en fonction de l'âge de gestation (125, 129, 148). En fait, au Canada, une étude conduite par notre groupe de recherche a démontré qu'il n'y a pas d'effet d'exposition aux ISRS quel que soit le trimestre de grossesse sur le risque de petit poids à la naissance exprimé en fonction de l'âge de gestation (1<sup>er</sup> trimestre RR ajusté=0,96, IC à 95% 0,74-1,25) ; 2<sup>e</sup> trimestre RR ajusté=1,40, IC à 95% 0,96-2,02) ; 3<sup>e</sup> trimestre RR ajusté=0,70, IC à 95% 0,48-1,01) (148). Il s'agissait d'une étude cas-témoins qui incluait 938 grossesses entre



1998 et 2002 en utilisant la CGQ (n=152 107 femmes enceintes entre 1998 et 2002). Récemment, Dans une étude de cohorte rétrospective conduite par Suja et coll. (125), aucune association entre l'exposition aux ISRS pendant la grossesse et le risque de petit poids à la naissance exprimé en fonction de l'âge de gestation n'a été rapporté (OR ajusté=0,88, IC à 95% 0,70-1,12). De plus, une étude de Grzeskowiak et coll. (129) incluant un groupe contrôle d'enfants issus de mères ayant des troubles psychiatriques mais non-traités par ISRS pendant la grossesse, n'a pas montré une association statistiquement significative entre l'exposition aux ISRS pendant la grossesse et le risque de petit poids à la naissance exprimé en fonction de l'âge de gestation (OR ajusté=1,13, IC à 95% 0,65-1,94).

### **C. Troubles psychiatriques et hypertension pulmonaire du nouveau-né (**

Six études ont montré une association entre le risque de l'hypertension pulmonaire du nouveau-né et l'utilisation des ISRS plus tard pendant la grossesse (35, 132, 149-152). Récemment, dans le contexte canadien, une étude (34) soutenait les résultats obtenus par les recherches antérieures : dans cette étude de cohorte incluant 143 281 grossesses, les auteurs ont observé une augmentation accrue statistiquement significative du risque d'hypertension pulmonaire du nouveau-né associée à l'utilisation des ISRS durant la deuxième moitié de la grossesse après ajustement pour des facteurs confondants, y compris la dépression de la mère (OR ajusté=4,29, IC à 95% 1,34-13,77) (34).

En ce qui concerne le risque de troubles psychiatriques, certaines études récentes ont soulevé des préoccupations au sujet des problèmes psychiatriques chez les enfants, incluant la dépression, l'anxiété et les troubles de la parole et du langage, associant l'exposition *in utero* aux ISRS (44, 153, 154). Dans une étude de cohorte effectuée par Liu et coll. (153) incluant 905 383 enfants singletons nés entre 1998-2012, les auteurs ont démontré un risque des troubles psychiatriques plus élevé chez les enfants issus de mères qui ont continué l'utilisation des ISRS en monothérapie pendant la grossesse par rapport à ceux issus de mères qui ont arrêté la prise de ces médicaments (hazard ratio [HR] ajusté=1,25, IC à 95% 1,14-1,37 ; 722 cas exposés) (153). Dans une autre étude de cohorte prospective, Malm et coll. (44), avec un groupe contrôle d'enfants issus de mères ayant des troubles psychiatriques et non-traitées par des AD pendant la grossesse, ont également montré une association statistiquement significative entre la prise des ISRS pendant la période gestationnelle et le risque de dépression chez les enfants (HR ajusté=1,78, IC à 95% 1,12-2,82), tandis qu'ils ne rapportaient pas d'augmentation statistiquement significative de l'anxiété associée à l'exposition *in utero* aux ISRS (HR ajusté=1,30, IC à 95% 0,84-2,01) (44). Brown et coll. (154) rapportaient une augmentation statistiquement significative du risque de trouble de la parole et de langage chez les enfants exposés pendant la grossesse aux ISRS en comparaison à ceux nés de mères ayant des troubles psychiatriques et non-traitées par des AD pendant la grossesse (HR ajusté=1,37, IC à 95% 1,11-1,70) et en comparaison aussi à ceux issus de mères sans troubles psychiatriques et non exposées aux AD pendant la grossesse (HR ajusté=1,63, IC à 95% 1,37-2,01) (154).

### **2.1.3.2 Les AD tricycliques**

#### **A. Malformations congénitales majeures**

Récemment, une étude de cohorte prospective longitudinale restreinte aux femmes enceintes dépressives a rapporté un lien entre l'exposition aux ATC pendant le premier trimestre (n=382, 10,5%) de la grossesse et le risque de malformations congénitales touchant les yeux, le visage, les oreilles et le cou (OR ajusté=2,45, IC à 95% 1,05-5,72 ; 6 cas exposés) et les malformations congénitales du système digestif (OR ajusté=2,55, IC à 95% 1,40-4,66 ; 12 cas exposés), mais aucune association n'a été notée pour le risque de malformations congénitales majeures globales (OR ajusté=1,16, IC à 95% 0,86-1,56 ; 51 cas exposés) (89), ce qui est en concordance avec des études antérieures qui ont noté qu'il ne semblait pas y avoir de lien entre l'exposition pendant la grossesse aux ATC et les malformations congénitales majeures (136, 155-157). Reis et kallen ont rapporté une augmentation du risque de malformations congénitales cardiovasculaires associée à l'exposition aux ATC (OR ajusté=1,63, IC à 95% 1,12-2,36) (132). Toutefois, étant donné que les auteurs n'ont pas pris en considération les troubles psychiatriques de la mère, un biais de confusion par indication constitue une limite majeure de cette étude.

#### **B. Prématurité, petit poids à la naissance et bébé petit pour l'âge gestationnel**

The *European Network of Teratology Information Services* (ENTIS) a soulevé, en 1996 (155), des préoccupations concernant le risque de prématurité associé à l'exposition *in utero* aux ATC dans une étude incluant 689 femmes exposées *in utero* aux AD en rapportant que 5.8% des femmes avaient été exposées. Toutefois, les auteurs de cette étude ont noté que cette prévalence élevée observée pouvait être attribuable principalement à la confusion par l'effet de la sévérité des troubles psychiatriques sous-jacents ou des morbidités présentes chez la mère. En 2002, Simon et coll. (136) ont conclu qu'il n'existe aucune association statistiquement significative entre l'exposition aux ATC pendant la grossesse et le risque de prématurité (OR ajusté=1,86, IC à 95% 0,83-4,17 ; 21 cas exposés) et de petit poids à la naissance (OR ajusté=1,18, IC à 95% 0,42-3,28 ; 10 cas exposés) (136). Kallen a montré qu'il existait un lien entre l'exposition *in utero* aux ATC et le risque de prématurité et de faible poids à la naissance (OR ajusté=2,50, IC à 95% 1,87-3,34 ; OR ajusté=1,88, IC à 95% 1,28-2,76, respectivement), tandis qu'aucune association n'a été trouvée entre l'exposition *in utero* aux ATC et le risque de bébé petit pour l'âge gestationnel (OR ajusté=1,00, IC à 95% 0,52-1,64) (158). Quelques années plus tard, Davis et coll. (117) ont aussi montré une augmentation du risque de prématurité associée à l'exposition aux ATC *in utero* (RR=1,67, IC à 95% 1,25-2,2 ; 42 cas exposés). En 2010, dans une autre étude conduite par Reis et Kallen (132), incluant 1 236 000 grossesses entre 1995 et 2007, les auteurs ont montré que les femmes qui utilisaient un traitement avec un ATC étaient plus à risque de donner naissances prématurément, par rapport aux femmes qui ne prenaient pas d'ATC pendant la grossesse (OR ajusté=2,36, IC à 95% 1,89-2,94). Dans la même année, une autre étude cas-témoins utilisant les bases de données administratives québécoises n'avait pas

montré de lien entre l'utilisation d'ATC pendant aucun des trimestres de grossesse et le risque de bébé petit pour l'âge gestationnel (1<sup>er</sup> trimestre : RR ajusté=0,84, IC à 95% 0,44-1,58; 2<sup>e</sup> trimestre : RR ajusté=0,69, IC à 95% 0,18-2,60 ; 3<sup>e</sup> trimestre : RR ajusté=2,12, IC à 95% 0,58-7,72) (148). Une large étude de cohorte rétrospective utilisant la base de données *Tennessee Medicaid* aux États-Unis a également rapporté que les femmes qui utilisaient des ATC au cours du 2<sup>e</sup> trimestre de grossesse étaient significativement plus susceptibles d'avoir un enfant né prématuré (<32 semaines ou <37 semaines) que les femmes non exposées aux ATC pendant la grossesse ( $p < 0,001$ ) (159).

### **2.1.3.3 Les autres AD**

#### **A. Malformations congénitales majeures**

Les données récentes de la littérature tendent à rapporter l'absence d'association entre la prise d'IRSN et d'autres AD pendant la grossesse et le risque de malformations congénitales majeures (89, 124, 160), ce qui confirme les résultats des études antérieures (161-165). Au Canada, dans une étude de cohorte restreinte aux femmes enceintes déprimées, aucune association entre l'exposition aux IRSN et autres AD au premier trimestre de grossesse et le risque de malformations congénitales majeures n'a été observée (OR ajusté=1,10, IC à 95% 0,87-1,38 ; 91 cas exposés ; OR ajusté=0,93, IC à 95% 0,59-1,47 ; 21 cas exposés) (89). En outre, on a retracé dans la littérature une récente revue systématique évaluant la relation entre l'exposition au premier trimestre et la venlafaxine et la duloxétine, deux IRSN (8 études cohortes incluses) (160). Cette étude a rapporté que l'utilisation de la venlafaxine et duloxétine n'est pas associée à

l'augmentation du risque de malformations congénitales majeures (venlafaxine : RR groupé=1,12, IC à 95% 0,92-1,35 ; 4 études, au total 107 cas exposés; duloxétine : RR groupé=0,80, IC à 95% 0,46-1,29 ; 4 études incluses, au total 16 cas exposés) (160). Cependant, une étude a rapporté une association entre l'exposition au bupropion pendant le premier trimestre et le risque de malformations congénitales cardiovasculaires, spécifiquement la communication inter-ventriculaire (OR ajusté=1,6, IC à 95% 1,0-2,8) (166). D'autre part, une étude cas-témoins rétrospective a rapporté une association positive entre l'exposition au bupropion pendant la grossesse et le risque d'obstruction dynamique intraventriculaire gauche (OR ajusté=2,6, IC à 95% 1,2-5,7 ; 10 cas exposés) alors qu'il n'avait pas d'association statistiquement significative entre la prise de bupropion *in utero* et le risque de communication inter-ventriculaire (OR ajusté=1,4, IC à 95% 0,7-2,8 ; 15 cas exposés) (167).

## **B. Prématurité, petit poids à la naissance et bébé petit pour l'âge gestationnel**

Les études qui ont investigué l'association entre l'utilisation d'autres AD et le risque des issues indésirables de la grossesse, notamment la prématurité, petit poids à la naissance et bébé petit pour l'âge gestationnel sont limitées. En 2001, dans une étude de cohorte multicentrique utilisant des services d'information sur les tératogènes utilisés durant la grossesse (*Motherisk program*), Einarson et coll. (163) ont évalué l'association entre la prise de la venlafaxine durant la grossesse et le risque des différentes issues périnatales. Ils n'ont pas montré une différence statistiquement significative en termes

d'âge de gestation ( $p=0,72$ ) et de poids à la naissance ( $p=0,34$ ) dans les trois groupes de comparaisons étudiés (163). Également, une autre étude de cohorte rétrospective utilisant les dossiers médicaux des patientes a évalué le risque de la prématurité chez les enfants exposés aux ISRS ou la venlafaxine durant le troisième trimestre de grossesse en comparaison à ceux non-exposées (168). Les auteurs ont conclu qu'il n'y avait pas d'association statistiquement significative entre le risque de prématurité et l'exposition aux ISRS ou la venlafaxine après ajustement pour des variables potentiellement confondantes, incluant le statut de tabagisme et la consommation d'alcool (OR ajusté=2,4, IC à 95% 0,9-6,3 ; 21 cas exposés) (168). Cependant, Lennestel et coll. (161) ont montré une association statistiquement significative entre l'exposition aux IRSN durant la grossesse et le risque de la prématurité (OR ajusté=1,6, IC à 95% 1,19-2,15), tandis qu'aucune association statistiquement significative n'a été observée concernant le risque du faible poids à la naissance et bébé petit pour l'âge gestationnel associé à l'exposition aux IRSN durant la grossesse (OR ajusté=1,12, IC à 95% 0,74-1,68, et 0,68, IC à 95% 0,37-1,24, respectivement) (161). En outre, dans une étude de cohorte incluant 2 793 femmes enceintes aux États-Unis, les auteurs mentionnent qu'une association statistiquement significative entre l'exposition aux IRSN aux 2<sup>e</sup> ou 3<sup>e</sup> trimestres de grossesse et le risque de prématurité a été constatée (OR ajusté=4,79, IC à 95% 1,66-13,9 ; 16 cas exposés) (169).

Yaris et coll. (162) n'ont constaté aucun cas d'enfant né prématuré ou de petit poids à la naissance parmi les femmes exposées à la mirtazapine pendant le 1<sup>er</sup> trimestre (8 exposées à la mirtazapine seulement et une exposée à la mirtazapine et la venlafaxine).

Une étude de cohorte prospective menée par Djulus et coll. (170) avec un groupe

contrôle de femmes enceintes exposées à des médicaments connus non-térogènes, les auteurs ont rapporté une augmentation notable du risque de la prématurité associée à l'exposition au mirtazapine pendant la grossesse (RR=5,43, IC à 95% 1,11-51,82, p=0,04 ; 10% cas exposés vs. 2% cas du groupe contrôle). Quant au poids à la naissance, aucune différence n'a été observée entre le groupe exposé au mirtazapine et le groupe exposé à des non-térogènes (p=0,08). Une étude évaluant l'impact de l'exposition au néfazodone et trazodone durant la grossesse sur les issues prénatales n'a pas rapporté de différences statistiquement significatives concernant l'âge gestationnel et le poids à la naissance entre le groupe exposé au néfazodone ou trazodone et les deux autres groupes (groupe exposé à d'autres AD et groupe exposé à des agents non-térogènes) (p=0,57 et p=0,24, respectivement) (171).

## **2.1.4 Description des indications les plus courantes**

### **2.1.4.1 Dépression, anxiété et trouble bipolaire**

#### **A. Épidémiologie : Prévalence durant la grossesse**

La dépression est un désordre psychiatrique qui touche environ 20% des femmes en âge de procréer (4, 5). Les femmes sont plus susceptibles d'être affectées par la dépression/anxiété et autres troubles psychiatriques que les hommes (172). La période gestationnelle constitue une période critique vu que la grossesse amène à des changements neuroendocrinologiques et psychosociaux résultant en une augmentation



du stress et à l'apparition des problèmes de santé mentale. La prévalence de la dépression pendant la grossesse est élevée, variant de 7% à 20% (4, 6, 173, 174). Une étude a rapporté une prévalence de 15,5% au début et au milieu de la grossesse et de 11,1% au 3<sup>e</sup> trimestre de la grossesse (175). Au Québec, la prévalence de la dépression pendant la grossesse entre 1998 et 2009 est restée stable : aux alentours de 50-60/1000 grossesses ( $p=0,12$ ) (84). Aux États-Unis, des études antérieures évaluant la prévalence de la dépression pendant la grossesse ont montré que de 8,3% (176) à 12,7% (177) des femmes enceintes américaines souffrent de cette condition. Toutefois, les données portant sur l'augmentation de la prévalence de la dépression durant la grossesse ont été obtenues surtout à partir d'études épidémiologiques descriptives évaluant la tendance de la prévalence au cours du temps incluant seulement des femmes enceintes. Ainsi, ces études ne permettent pas d'obtenir des données sur la prévalence de la dépression chez la femme enceinte comparativement à la femme non-enceinte. Peu d'études ont investigué la dépression chez la femme durant la grossesse par rapport aux femmes non-enceintes en âge de procréer, ce qui permet d'avoir une meilleure évidence relativement à l'augmentation de la prévalence de la dépression pendant cette période spécifique. En effet, Hogue et al.(178) et Ko et al. (179) ont constaté que la prévalence de la dépression chez les femmes enceintes était inférieure à celle observé chez des femmes non enceintes, ce qui peut être expliqué par un faible taux de dépistage de la dépression durant la grossesse, période durant laquelle les maladies psychiatriques sont sous-diagnostiquées par les gynécologues et les obstétriciens (180, 181).

Étant donné que plusieurs études ont montré des résultats constants quant à la prévalence de la dépression périnatale, l'*American College of Obstetricians and*

*Gynecologists (ACOG) Committee on Obstetric Practice* aux États-Unis (182, 183), et le *National Collaborating Center for Mental Health* au Royaume-Uni (184) ont mis en place des recommandations récentes pour le dépistage de routine de la dépression périnatale.

### **B. Lignes directrices de traitement durant la grossesse**

Le traitement de la dépression implique à la fois des approches pharmacologiques et non pharmacologiques. Il est important de noter que le traitement non pharmacologique de la dépression pendant la grossesse évite tout risque connu ou inconnu associé à l'exposition pharmacologique fœtale. Selon les lignes directrices pour le traitement de la dépression pendant la grossesse publiées par l'*American Psychiatric Association/ACOG*, les femmes atteintes de dépression légère à modérée peuvent être traitées par des approches psychosociales comme première ligne d'intention de traitement au lieu de médicaments (185-187). De nombreuses formes de psychothérapie sont disponibles, y compris la psychothérapie individuelle et de groupe, la thérapie cognitivo-comportementale et la psychothérapie de soutien. De plus, des recommandations spécifiques peuvent être faites en fonction de la présentation clinique de la patiente (188). Les patientes présentant des symptômes résiduels, un risque élevé de rechute ou d'autres troubles psychiatriques comorbides, tels que le trouble panique, et celles préférant éviter les médicaments peuvent bénéficier de psychothérapie (185). Les lignes directrices fournissent trois organigrammes pour les cliniciens évaluant les femmes souffrant de dépression, notamment : 1) les femmes qui se présentent pour des conseils ou des renseignements pré-conceptuels ; 2) les femmes enceintes souffrant de

dépression, et qui n'utilisent pas d'AD ; et 3) les femmes enceintes souffrant de dépression et utilisant des AD (186, 189). Concernant les femmes qui présentent des antécédents de dépression récurrente modérée à sévère, ou souffrent d'un épisode dépressif modéré à sévère, spécifiquement si caractérisé par des tentatives de suicide ou si leur capacité à fonctionner est compromise, les lignes directrices recommandent l'initiation ou la continuation de l'utilisation d'AD (186, 190). Également, les lignes directrices recommandent seulement l'arrêt des AD dans les cas suivants : les femmes 1) présentent un minimum de symptômes de dépression depuis 6 mois ou plus et 2) n'ont aucun antécédent de rechute significative symptomatique (186). Toutefois, l'évaluation systématique de la rigueur des données de recherche utilisées et des conflits d'intérêts sont des éléments piliers dans l'élaboration des lignes directrices appropriées, guidant les cliniciens et le patient vers le meilleur choix thérapeutique.

### **C. Impact de la dépression durant la grossesse sur la santé de la mère et de l'enfant**

#### **i) Chez la mère : complications obstétriques, prééclampsie, dépression postpartum**

La dépression périnatale peut avoir des répercussions néfastes sur la santé de la femme enceinte déprimée. Il a été montré que la dépression prénatale laissée sans traitement est associée à des complications obstétriques (14, 191-194). Il a été documenté que les femmes enceintes non traitées pour la dépression sont plus à risque de développer de l'hypertension gestationnelle et de la prééclampsie (16, 192, 195, 196). En 2009, une étude de cohorte incluant 2 601 femmes a démontré une forte association

entre la dépression prénatale et le risque de prééclampsie (RR=3,64, IC à 95% 1,13-11,68) (197). En outre, la dépression non traitée pendant la grossesse a été associée à des conséquences défavorables de la grossesses, telles que le saignement pendant la gestation (198) et l'augmentation de la résistance de l'artère utérine (199). Certaines études suggèrent un lien entre la dépression prénatale et l'avortement spontané (200-202), mais leurs résultats ne sont pas concluants en raison de la petite taille des échantillons et de leurs problèmes méthodologiques, tels que des biais d'information potentiels. La dépression prénatale a été également associée à un faible gain de poids maternel et à un comportement de santé à haut risque, notamment une augmentation de la fréquence de la consommation de cigarettes, d'alcool et de substances illicites, ainsi qu'à une mauvaise nutrition (17). Il est important de souligner que certaines études ont conclu que la dépression pendant la grossesse est un facteur de risque puissant de la dépression postpartum (203, 204). En 2011, une étude de cohorte incluant des femmes canadiennes évaluant les facteurs de risque de la dépression postpartum a montré que la dépression anténatale est associée à une augmentation du risque de la dépression postpartum (OR ajusté=2,27, IC à 95% 1,42-3,63) (9), ce qui est en concordance avec une autre étude réalisée par Lanes et coll. (OR ajusté=1,70, IC à 95% 1,32-2,19) (205). Une étude prospective longitudinale a démontré que les femmes enceintes déprimées et qui arrêtent leur médication (68%) sont plus à risque de rechute de dépression majeure que les femmes déprimées et traitées par les AD durant leur grossesse (26%, HR=5,0, IC à 95% 2,8-9,1;  $p<0,001$ ) et ont un risque 3 fois plus élevé d'être hospitalisées ou d'avoir des complications (206).

**ii) Chez l'enfant : faible poids à la naissance, bébé petit pour l'âge gestationnel, prématurité, problèmes de développement**

Certaines études indiquent que la dépression pendant la grossesse peut être significativement liée à la prématurité (1, 134, 207), faible poids à la naissance (208, 209) et la restriction de la croissance intra-utérine (RCIU) (210) et bébé petit pour l'âge gestationnel (146), tandis que d'autres études n'ont rapporté aucune association (211-214). L'inconsistance de ces résultats peut être probablement liée : 1) aux différences dans la conception de l'étude, les méthodologies, la taille des échantillons et le moment, la fréquence et le type de mesures de la dépression prénatale ; 2) à la présence potentielle de biais d'information en ce qui concerne la dépression ou les issues indésirables de la grossesse ; 3) à la différence au niveau des populations étudiées ; et 4) à la présence de biais de confusion par des facteurs de risque, tels que le statut socioéconomique (SSE), la race/ethnicité, l'usage d'AD pendant la grossesse, le tabagisme, etc. Une récente méta-analyse incluant 29 études observationnelles évaluant le risque de prématurité, de faible poids à la naissance et de retard de croissance *in utero* associé à la dépression périnatale a rapporté une augmentation statistiquement significative du risque de la prématurité (HR ajusté combiné=1,18, IC à 95% 1,08-1,28 ; 16 études) et du faible poids à la naissance (HR ajusté combiné=1,17, IC à 95% 1,06-1,30 ; 7 études), mais aucune association n'a été observée pour le risque de retard de croissance *in utero* (HR ajusté combiné=1,04, IC à 95% 0,99-1,11) (8).

En outre, des conséquences négatives de la dépression maternelle pourraient également affecter le développement de l'enfance. Deave et coll. (215) ont effectué une étude de cohorte prospective incluant 11 098 femmes enceintes (8 799 femmes non

déprimées vs. 2 299 femmes déprimées) et ont rapporté une augmentation de 34% du risque du retard de développement chez les enfants (âgés de 18 mois) nés de mères atteintes de dépression durant la période gestationnelle (18 et 32 semaines de gestation) en comparaison à ceux issus de mères non déprimées pendant la grossesse (OR ajusté=1,34, IC à 95% 1,11-1,62) (215).

De plus, la dépression prénatale non traitée semble être associée à une impulsivité plus élevée, des interactions sociales inadaptées et des troubles comportementaux, émotionnels et cognitifs (11, 216).

## **2.2 Description des issues**

### **2.2.1 TSA**

#### **2.2.1.1 Définition**

Le TSA est décrit dans la quatrième édition du manuel diagnostic et statistique des troubles mentaux (en anglais « *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition* » ou DSM-IV) par un désordre neurodéveloppemental qui est caractérisé par des difficultés au niveau des interactions sociales, des déficits au niveau de la communication, et des comportements restreints ou répétitifs (217). Le TSA est précisé sous le terme de trouble envahissant du développement (TED) dans le DSM-IV et comprend toutes les catégories suivantes selon la classification des troubles mentaux du DSM-IV (218) et la classification internationale des maladies, 10<sup>e</sup> édition (CIM-10) (219) : le trouble autistique, le syndrome d'Asperger, le TED-non spécifié (TED-ns), le

syndrome de Rett (SR) et le trouble désintégratif de l'enfance (TDE). En 2013, avec la publication du DSM 5<sup>e</sup> édition (DSM-V) (217) qui introduit ce trouble sous le nom du TSA présentant l'aspect dimensionnel, le SR et le trouble désintégratif de l'enfance ne font plus partie de la catégorie des TSA. Bien que les symptômes de TSA sont souvent observés tôt dans la vie et que le diagnostic peut survenir dès l'âge de 2 ans (220), l'âge moyen du premier diagnostic de TSA est aux alentours de 3-4 ans (221-223). D'autre part, certaines recherches suggèrent que les symptômes de TSA peuvent apparaître entre 6 et 18 mois (224). Les pédiatres sont souvent impliqués dans le diagnostic du TSA chez les enfants d'âge préscolaire au Canada (225). De nombreuses lignes directrices ont été publiées pour l'évaluation du diagnostic du TSA dans la pratique clinique (226-231), avec des recommandations variées pour le personnel et qui comprennent l'utilisation d'évaluations interdisciplinaires ainsi que des évaluations normalisées à l'aide d'instruments validés, tels que l'*Autism Diagnostic Observation Schedules* (ADOS) et le *Autism Diagnostic Interview-Revised* (ADI-R).

### 2.2.1.2 Épidémiologie

**La prévalence du TSA :** La prévalence actuelle de la population est estimée à environ 1,5% dans les pays développés (232, 233). Plusieurs études épidémiologiques ont noté une augmentation de la prévalence du TSA chez les enfants au fil du temps aux États-Unis (233-236) avec une prévalence estimée passant de 0,67% en 2000 à 1,46% en 2012 (233). Au Canada, entre 2003 et 2010, une augmentation de 70% de la prévalence du TSA à l'Île-du-Prince-Édouard et de 95% dans le sud-est de l'Ontario ont

été rapportés (237). Au Québec, les résultats rapportés par le Rapport de surveillance concernant le TSA en 2017 par l'Institut national de santé publique (INSPQ) montrent aussi un accroissement constant du TSA dans le temps (238). Bien que les raisons pour l'augmentation de la prévalence du TSA ne soient pas complètement élucidées, elles peuvent être liées principalement à des changements dans les critères diagnostics, l'amélioration des approches de détection, des pratiques de diagnostic et des pratiques de codage (239, 240), ainsi que l'implication des facteurs de risque environnementaux, tel que l'expositions au médicaments *in utero* (241). Il est également à noter qu'il a été suggéré que l'élargissement des critères de diagnostic de DSM-III à DSM-IV a joué un rôle important dans l'augmentation du nombre d'individus diagnostiqués avec un TSA, reflétant ainsi une hausse de la prévalence du TSA au cours des trois dernières décennies (242-244). En effet, le TSA est apparu pour la première fois dans le DSM-III en 1980 comme un trouble infantile défini par un trouble comportemental caractérisé par une symptomatologie sévère (245). Subséquemment, les critères de diagnostic du TSA ont été modifiés et élargis dans les autres éditions du DSM jusqu'à la dernière édition, le DSM-V. Ainsi, le DSM-V propose une définition beaucoup plus large des caractéristiques de l'autisme par rapport aux autres précédentes définitions. De plus, selon la classification du TSA dans le DSM-V, le critère d'âge est élargi pour inclure la « période de développement précoce », ou la petite enfance, et ne requiert pas une altération significative du langage.

Compte tenu de l'élargissement de critères de diagnostic à travers les différentes versions du DSM, il n'est pas surprenant que les définitions du TSA semblent jouer un rôle important dans l'augmentation observée de la prévalence du TSA au fil du temps.



Toutefois, selon les données disponibles portant sur l'évaluation de tendance de la prévalence du TSA, il est difficile de distinguer entre une augmentation causée par des changements et élargissement des critères de diagnostic et une augmentation réelle de la prévalence (246).

Au Canada, la prévalence du TSA s'établit à 1,0% chez les enfants (246). Au Québec, en utilisant la base de données du Ministère de l'Éducation et de l'Enseignement supérieur (MEES), près de 11,2/1 000 enfants étaient touchés par un TSA en 2012-2013 (247). D'autre part, la prévalence du TSA n'a pas cessé d'augmenter dans le temps. En effet, dans un rapport publié récemment utilisant des données issues du jumelage de fichiers administratifs de la RAMQ et du Ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec (MSSS), la prévalence de TSA chez les enfants âgés de 1 à 17 ans est estimée à 12,3 pour 1 000 (IC à 99% 12,0-12,5) en 2014-2015 (238). De plus, la prévalence de TSA varie selon les régions allant de 0,7% à 1,8% chez les enfants (238). Récemment, une étude épidémiologique incluant 30 562 enfants/adolescents a rapporté une prévalence de TSA de 2,47% (IC à 95% 2,20%-2,73%) aux États-Unis en 2014-2016 (248). La prévalence de TSA observée était plus élevée chez les garçons (3,63% , IC à 95% 3,19%-4,08%) comparativement à celle estimée pour les filles (1,25% , IC à 95% 0,99%-1,51%) (248).

Concernant la prévalence de TSA à l'échelle internationale selon l'organisation mondiale de la santé, la prévalence était estimée à 0,76% (1 sur 132) en 2010 (222, 232). Une revue systématique investiguant la prévalence de TSA chez les enfants à travers le monde a démontré des résultats similaires (approximativement 0.7%) (249), bien qu'une revue en Chine incluant 18 études a rapporté des estimations inférieures (2,8 par 10 000,

IC à 95% 9,4-17,5) (250). Cette variabilité de la prévalence de TSA au niveau des pays peut être attribuée à une variabilité géographique et à des différences de l'approche méthodologique utilisée.

### **2.2.1.3 Facteurs de risque**

Les facteurs de risque du TSA peuvent se diviser en 3 catégories : 1) les facteurs de risques périnataux, 2) les facteurs de risque prénataux et 3) les facteurs de risques génétiques.

#### **A. Les facteurs de risque prénataux**

**L'âge parental :** Dans la littérature scientifique, l'âge parental était identifié comme un facteur de risque du TSA chez les enfants. En effet, des études antérieures ont montré une association entre l'âge avancé maternel et paternel et l'augmentation du risque de l'autisme (251-258). Une méta-analyse réalisée en 2012, incluant 11 études (25 687 cas de TSA), a montré un lien entre le risque de l'autisme et l'âge avancé de la mère ( $\geq 35$  vs. 25-30 ans) (RR ajusté combiné=1,52, IC à 95% 1,12-1,92) (259). En outre, une méta-analyse réalisée en 2011, incluant 11 études épidémiologiques représentant 7 pays, a rapporté une augmentation du risque d'autisme de 22 % (IC à 95% 1,05-1,42) chez les enfants ayant des pères âgés de 30 à 39 ans comparativement à ceux ayant des pères âgés de 29 ans ou moins (260). Également, cette méta-analyse a montré que le risque d'autisme augmente avec une augmentation de l'âge du père : OR ajusté groupé=1,78, IC à 95% 1,52-2,07 pour les enfants de pères âgés de 40 à 49 ans et OR ajusté groupé=2,46, IC à 95% 2,20-2,76 pour les enfants de pères âgés de 50 ans ou plus.

(260). Récemment, une étude de cohorte longitudinal incluant une grande taille d'échantillon (417 303 enfants, dont 1,1% enfants avec le TSA) a aussi indiqué que la progéniture de parents d'âge avancé a un risque accru de développer le TSA (OR ajusté=1,32, IC à 95% 1,27-1,38 pour les mères âgées de 35 à 39 ans *vs.* des mères âgées de 29 ans ou moins ; OR ajusté=1,39, IC à 95% 1,29-1,50, pour les pères âgés 55-59 ans) (261). Les mécanismes les plus fréquemment proposés pour expliquer les effets de l'âge paternel sont les taux accrus de mutations *de novo* (262-265) et les alternances épigénétiques (266) qui augmentent en fonction de l'âge. Par ailleurs, il a été suggéré que des taux accrus d'alternances génomiques qui augmentent avec l'âge de la mère (267, 268) pourraient être le mécanisme sous-jacent du lien entre l'âge maternel avancé et le risque de TSA.

**Troubles psychiatriques :** Plusieurs études observationnelles ont rapporté une association entre les troubles psychiatriques maternels préexistants ou durant la grossesse et le risque d'avoir un enfant avec un TSA. Ainsi, en 2005 une étude de cohorte menée par Lauritsen et coll., incluant 943 664 enfants (818 enfants avec l'autisme), a rapporté une association entre les troubles psychiatriques prénataux des mères et le risque d'autisme chez l'enfant (RR ajusté=1,97, IC à 95% 1,40-2,74) (269).

Dodds et coll. (270) ont trouvé que les troubles psychiatriques pendant la grossesse sont associés au développement de l'autisme chez l'enfant (RR=3,13 , IC à 95% 2,09-4,70). Toutefois, les auteurs n'ont pas ajusté pour des facteurs de confusion. Une autre étude menée par Rai et coll. (42) utilisant des bases de données administratives a conclu que la dépression maternelle durant la grossesse augmentait de 49% le risque de TSA chez l'enfant (OR ajusté=1,49, IC à 95% 1,08-2,08). Cependant, quand les

auteurs ont ajusté pour l'utilisation d'AD durant la grossesse, l'augmentation du risque de l'autisme associé à la dépression maternelle est diminuée (OR ajusté=1,19, IC à 95% 0,76-1,87).

Dans une étude cas-témoins, Jokiranta et coll (271) ont démontré un lien statistiquement significatif entre les troubles psychiatriques de la mère et le risque de TSA chez l'enfant (OR ajusté=2,0, IC à 95% 1,8-2,3) en ajustant seulement pour l'âge maternel, l'âge du père, le tabagisme pendant la grossesse, et le poids pour l'âge gestationnel. Ils ont montré que la schizophrénie maternelle est fortement associée au risque de TSA (OR ajusté=2,5, IC à 95% 1,9-3,2) (271). D'autre part, dans une revue systématique, Gardener et coll. (258) ont rapporté que la dépression maternelle pendant la grossesse est un facteur de risque pour le TSA (deux études considérées).

**Les maladies auto-immunes et maladies infectieuses :** Plusieurs études ont porté sur l'implication des maladies auto-immunes dans le développement du TSA. En effet, quatre études épidémiologiques ont rapporté une relation entre des antécédents maternels ou familiaux de maladies auto-immunes et le TSA (272-276). Atladottir et coll. (273) ont démontré une différence statistiquement significative de taux d'incidence de TSA entre des mères ayant des antécédents de maladies auto-immunes (représentant des expositions possibles dans l'environnement fœtal ou l'exposition prénatale d'anticorps), notamment les maladies cœliaques (incident rate ratio [IRR] ajusté=2,97, IC à 95% 1,27-5,75) et la polyarthrite rhumatoïde (IRR ajusté=1,70, IC à 95% 1,07-2,54).

Lyall et coll. (272) ont montré une augmentation de 37% du risque de TSA associée à des maladies auto-immunes de la mère pendant/avant la grossesse (OR ajusté=1,37, IC à 95% 1,17-1,60), tandis qu'aucun lien n'a été trouvé dans des analyses de sensibilité restreignant l'analyse à des mères ayant une seule grossesse. D'un autre côté, deux autres études n'ont pas montré une association entre les maladies auto-immunes maternelles et le risque de TSA (277, 278). Toutefois, les résultats obtenus demeurent non-concluants étant donné que les études ont plusieurs limites méthodologiques, telles que des échantillons d'étude relativement petits (274-278), la présence possible de biais de rappel (les familles des enfants autistes sont plus susceptibles de se rappeler des antécédents familiaux de maladies auto-immunes comparativement aux familles d'enfants non atteints d'autisme) (274), des erreurs de classification des cas d'autisme et du TSA (272, 278), et d'exposition d'intérêt (277).

Concernant le risque de TSA associé à des maladies infectieuses de la mère, une récente revue systématique et méta-analyse menée par Jiang et coll. (279) incluant 15 études observationnelles (2 études de cohortes and 13 études cas-témoins) a montré une légère augmentation du risque de TSA associée à des infections maternelles pendant la grossesse (OR combiné=1,13, IC à 95% 1,03-1,23). Ce risque d'avoir un enfant atteint du TSA est plus élevé pour les femmes ayant été hospitalisées pour des infections pendant la grossesse (OR combiné=1,30, IC à 95% 1,14-1,50).

**Diabète maternel :** En 2006, une étude cas-témoins a rapporté une association statistiquement significative entre le risque de TSA et la diabète maternel (OR=2,89, IC à 95% 1,28-6,51) (280). Subséquemment, d'autres études de cohorte examinant le lien entre le diabète maternel et le risque de TSA chez l'enfant ont aussi rapporté une

association (272, 281). En 2009, une méta-analyse réalisée en 2009 a montré une association entre le diabète gravidique maternel et le TSA (258). Toutefois, d'autres études ont rapporté des résultats contradictoires (251, 270, 282). Plus récemment, une méta-analyse incluant 12 études (3 études de cohortes et 9 études cas-témoins) a fait état d'une association entre le diabète maternel (gestationnel et/ou chronique) et le risque de TSA chez l'enfant (283). Une étude de cohorte rétrospective réalisée en 2015 et incluant 322 323 enfants singletons nés entre 1995 et 2009 aux États-Unis a montré une association entre le diabète gestationnel et le diabète de type 2 maternel préexistant et le risque d'autisme (HR ajusté=1,42, IC à 95% 1,15-1,74 ; 130 cas et HR ajusté=1,33, IC à 95% 1,07-1,66 ; 115 cas, respectivement) (284).

**Hypertension maternelle :** Bien que plusieurs études aient évalué le risque de TSA en lien avec l'hypertension maternelle (256, 258, 270, 282, 285-291), les résultats demeurent contradictoires. Certaines études ont montré une association entre l'hypertension maternelle et le risque de TSA. En effet, en 2010, Burstyn et coll. (285) ont rapporté, à partir d'une cohorte d'enfants singletons nés en Alberta entre 1998 et 2004, une association entre la prééclampsie et le risque de TSA (RR ajusté=1,49, IC à 95% 1,00-2,23 ; 27 cas). De plus, Mann et coll. (291) ont montré une augmentation de 69% du risque de TSA associée à la prééclampsie/éclampsie ( $p=0,0005$ ). Une année après, une autre étude de cohorte réalisée par Dodds et coll. (270), incluant 129 733 enfants nés en Nouvelle-Écosse entre 1990 et 2002 avec un suivi entre les âges de 1 à 17 ans, a suggéré une association entre l'hypertension gestationnelle et le risque de développer l'autisme (RR=1,24, IC à 95% 1,02-1,52 ; 106 cas). Guinchat et coll. (256), à partir d'une revue incluant 69 études examinant les facteurs prénataux de l'autisme,

ont trouvé que la prééclampsie est un facteur de risque du TSA. Plus tard en 2016, Eileen et coll. (289) ont rapporté des résultats qui soutenaient le lien entre l'hypertension gestationnelle, incluant la prééclampsie, et le risque de TSA démontré dans les recherches précédentes (OR ajusté=2,10, IC à 95% 1,20-3,70). En revanche, en 2017, une revue des revues systématiques et des méta-analyses évaluant les facteurs de risques environnementaux du TSA n'ont pas montré une augmentation statistiquement significative du risque de TSA associée à l'hypertension gestationnelle (288). D'autre part, une méta-analyse examinant les facteurs de risque prénataux de l'autisme a montré l'absence d'une association entre l'hypertension maternelle/prééclampsie et le risque de l'autisme (OR/RR combiné=1.01, IC à 95% 0,80-1,27 ; 25 études incluses) (258). Toutefois, Curran et coll. (290), en utilisant une cohorte de 13 192 enfants nés en Angleterre entre 2000 et 2001, ont rapporté un risque deux fois plus grand de développer le TSA chez les enfants issus des mères atteintes de troubles d'hypertension pendant la grossesse par rapport à ceux issus des mères non atteintes de troubles d'hypertension gestationnelle (OR ajusté=2,10, IC à 95% 1,20-3,70). Récemment, une large étude de cohorte rétrospective a mis en évidence une association positive entre l'hypertension maternelle et le risque de TSA (OR ajusté=1,35, IC à 95% 1,07-1,71) (286). Dans une méta-analyse menée par Dachew et coll. (292), les auteurs ont constaté une augmentation statistiquement significative de 30% du risque d'avoir un enfant atteint de TSA associée à la prééclampsie en comparaison à une non-exposition intra-utérine à la prééclampsie (OR groupé=1,32, IC à 95% 1,20-1,45).

**Utilisation des médicaments :** Il a été suggéré que l'utilisation des médicaments pendant la période gestationnelle est associée au risque de TSA. En effet, Gardner et

coll. (258) ont performé une méta-analyse afin d'examiner les facteurs de risques prénataux de l'autisme. Ils ont rapporté que l'utilisation des médicaments durant la grossesse est associée à une augmentation de 46% du risque de l'autisme (RR/OR combiné=1,46, IC à 95% 1,08-1,96 ; 15 études incluses). Plus spécifiquement, dans cette étude, les médicaments antiépileptiques et anticonvulsivants, ainsi que les psychoactifs/AD sont associés à une augmentation accrue de l'occurrence de l'autisme (OR/RR combiné=1,87, IC à 95% 0,65-5,37 ; OR/RR combiné=1,68, IC à 95% 1,09-2,60, respectivement) (258).

Liew et coll., en effectuant une étude de cohorte comptant 1,6% enfants avec un diagnostic de TSA, ont montré une augmentation significative du risque de TSA accompagné par des symptômes hyperkinétiques chez les enfants exposés à l'acétaminophène pendant la grossesse lorsque comparés à ceux non-exposés à l'acétaminophène pendant la grossesse (HR=1,51, IC à 95% 1,19-1,92) (293).

En outre, dans une étude cas-cohorte rétrospective, Hisle-Gorman et coll. (286) ont montré une association entre l'utilisation prénatale de médicaments et le risque de TSA, notamment les médicaments pour les maladies mentales (OR ajusté=1,45, IC à 95% 1,32-1,59), les médicaments pour traiter l'épilepsie (OR ajusté=1,30, IC à 95% 1,05-1,61) et les antidiabétiques (OR ajusté=1,48, IC à 95% 1,11-1,99).

Deux études ont laissé entendre qu'il existait probablement une association entre l'exposition aux antibiotiques pendant la grossesse et le risque de TSA (294, 295). Toutefois, d'autres études n'ont pas trouvé d'association entre l'usage des antibiotiques durant la grossesse et le risque de TSA.



**Tabagisme et consommation d'alcool :** L'exposition prénatale au tabac a été trouvée associée à des événements indésirables du neurocomportemental, notamment le déficit d'attention/hyperactivité (296, 297), des difficultés de comportements (comportements d'extériorisation et problèmes avec les pairs) (298, 299), et faible capacités intellectuelles (300). Plusieurs études ont suggéré une association entre le tabagisme de la mère durant la grossesse et le risque de TSA (251, 301-304), ce qui peut être soutenue par la présence des produits chimiques tératogènes dans le tabac, comme les métaux lourds, le benzène et la nicotine (305). Cependant, d'autres études n'ont observé aucune association positive entre le tabagisme de la mère pendant la grossesse et le risque de TSA (285, 304, 306-309). D'autre part, Haglund et coll. (308) ont rapporté une diminution du risque de TSA de 30% associée à l'exposition prénatale au tabac (OR = 0,7, CI à 95% 0,5-1,0). Dans une récente étude cas-cohorte aux États-Unis, incluant 633 989 enfants, Kalkbrenner et coll. (309) n'ont trouvé aucune association statistiquement significative entre l'exposition prénatale au tabac et le risque de TSA (rapport de prévalence [PR] ajusté=0,90, IC à 95% 0,80-1,01) (309).

Étant donné que les résultats n'étaient pas concluants et sont contradictoires, possiblement en raison de plusieurs limites méthodologiques relatives à ces études (bais de sélection, bais d'information [biais de rappel] lié à la mesure de l'exposition au tabac, etc.), 4 méta-analyses ont été retracées dans la littérature (258, 310-312). Gardener et coll. (258), incluant 5 études, ont rapporté aucune association (OR combiné=1,00, IC à 95% 0,75-1,36). Rosen et coll. (310), incluant 15 études, ont également démontré l'absence de lien entre l'exposition prénatale au tabac et le risque de TSA (OR

combiné=1,02, IC à 95% 0,93-1,12). Également, Tang et coll. (311) n'ont trouvé aucun lien (OR combiné=1,02, IC à 95% CI 0,93-1,13 ; 15 études incluses).

Jun et coll. (312) ont utilisé une approche novatrice consistant à étudier les mesures de tabagisme au niveau de la population en tant que modérateurs. La méta-analyse incluait 22 études observationnelles (5 études de cohorte et 17 études cas-témoins) comprenant 795 632 cas de TSA et 1 829 256 cas non-TSA. Les auteurs ont conclu qu'il n'y avait pas d'association statistiquement significative entre le tabagisme de la mère et le risque d'avoir un enfant TSA (OR ajusté=1,16, IC à 95% 0,97-1,40). Par contre, en stratifiant les analyses par la période d'utilisation du tabac, l'exposition prénatale au tabac constitue un facteur de risque du TSA (OR combiné=1,10, IC à 95% 1,03-1,17 ; 7 études).

En ce qui concerne la consommation prénatale d'alcool, peu d'études ont été menées pour examiner l'association entre la consommation d'alcool pendant la grossesse et le risque de TSA. La plus grande étude à ce jour, qui incluait 80 552 participants, n'a trouvé aucune association (313). Singer et coll. (314) ont aussi confirmé ces résultats obtenus : ils ont rapporté l'absence d'une association entre l'exposition prénatale à l'alcool et le risque de TSA (OR=0,8, IC à 95% 0,6-1,1 ; 18.1% cas exposés). D'un autre côté, dans le cas d'une consommation excessive d'alcool par la mère, le HR ajusté pour les TSA était de 0,72 (IC à 95% 0,53-0,97) chez les femmes qui buvaient une fois pendant la grossesse comparativement aux femmes qui ne buvaient pas d'alcool (313). Toutefois, ces études comportaient un potentiel biais d'information concernant la classification de l'exposition étant donné que ces résultats reposent sur des données d'utilisation d'alcool rapportées par la mère rétrospectivement.

Dans une étude pilote (rapports de cas) à partir d'une population canadienne, il a été rapporté que la prévalence de l'autisme est plus élevée chez les enfants exposés à l'alcool pendant la grossesse par rapport à celle dans l'ensemble de la population canadienne (4,7% vs 1,1%) (315).

**L'acide folique :** L'association des obstétriciens et gynécologues américains (en anglais, *The American College of Obstetrics and Gynecology*) et Santé Canada recommandent à toutes les femmes en âge de procréer ou qui planifient être enceintes de consommer 400 µg (0,4 mg) d'acide folique par jour pendant au moins trois mois avant de devenir enceinte (316). Les bénéfices d'une supplémentation en acide folique dans la prévention de malformations du tube neural ont largement été documentés dans la littérature (317, 318). En ce qui concerne le lien entre une supplémentation en acide folique durant la grossesse et le risque de TSA, un grand nombre d'études ont rapporté une diminution statistiquement significative du risque de TSA associée à une exposition à l'usage d'acide folique avant ou pendant la grossesse (319-323), tandis que d'autres études n'ont pas trouvé de réduction statistiquement significative du risque de TSA entre les enfants exposés à l'acide folique et non exposés pendant la période gestationnelle (324, 325). Une revue systématique composée de 21 études a conclu qu'une supplémentation en acide folique pendant la grossesse pourrait avoir des effets bénéfiques sur le développement neurologique des enfants, incluant le TSA, au-delà de son effet prouvé sur les anomalies du tube neural (326). Donc, afin de synthétiser les résultats rapportés, une méta-analyse incluant 12 études a été entreprise et a conclu que les enfants ayant été exposés à une supplémentation en acide folique durant la grossesse montraient une diminution statistiquement significative de 23% du risque de TSA (IC à

95% 0,641-0,928) (327). Toutefois, dans une étude publiée en 2018, Raghavan et coll. (328) ont démontré qu'une exposition faible ( $\leq 2$  fois/semaine) et élevée ( $> 5$  fois/semaine) à une supplémentation d'acide folique pendant la grossesse, quel que soit le trimestre, sont associés à une augmentation statistiquement significative de plus que 3 fois et 2 fois du risque de TSA, respectivement, ce qui concorde avec des études antérieures montrant une augmentation du risque d'autisme associée à une supplémentation élevée d'acide folique pendant la grossesse (329, 330). Également, ils ont confirmé des résultats des études antérieures concernant une diminution du risque de TSA associée à une utilisation adéquate de supplémentation d'acide folique pendant la grossesse.

## **SSE**

Quelques études ont porté sur le lien entre le SSE et le risque de TSA. Toutefois les résultats sont mitigés. Plusieurs études aux États-Unis ont rapporté une association entre le risque de TSA et un SSE élevé déterminé par plusieurs substituts, notamment le revenu, la profession de la mère et son niveau d'éducation (331-337).

Croen et coll. (333), examinant les facteurs associés au diagnostic de TSA en utilisant des bases de données administratives, ont constaté qu'un niveau d'éducation élevé de la mère (éducation collégiale ou postdoctorale) est fortement associé au TSA comparativement aux mères ayant moins d'un diplôme d'études secondaires (OR=2,0, IC à 95% 1,7–2,3).

Bhasin et coll (332) ont démontré une association statistiquement significative entre un revenu familiale élevé et le risque d'autisme (OR ajusté=1,6, IC à 95 1,2-2,3, 305 601 cas). Également, ils ont constaté que le niveau élevé d'éducation de la mère (>16 ans) est un facteur de risque d'autisme sans retard mental (OR ajusté=2,4, IC à 95 1,3-4,6, 38 cas).

Une autre étude a aussi indiqué un lien positif entre la prévalence de TSA et un SSE élevé défini par le niveau d'éducation (PR=2,6, IC à 95% 1,6-4,5) et le revenu (PR=1,9, CI à 95% 1,1-3,3) (335). De même, une autre étude australienne menée par Leonard et coll. (334), incluant 398 353 enfants singletons nés entre 1984 et 1999, a révélé l'existence d'une augmentation du risque de TSA sans déficience intellectuelle associée à une augmentation du niveau du SSE.

Une étude subséquente effectuée par Thomas et coll. (336) a fait état d'un lien entre le TSA et le SSE mesuré par le revenu médian comme indicateur. Les auteurs ont indiqué une augmentation de plus de deux fois du risque de TSA chez les enfants en comparant ceux dont les parents ont un revenu médian  $\geq 90\ 000\$$  avec ceux avec un plus bas revenu médian  $\leq 30\ 000\$$  (PR ajusté=2,2, IC à 95% 1,5-3,1).

Une méta-analyse examinant les facteurs de risques prénataux et périnataux liés au TSA a rapporté une augmentation du risque de TSA associée à un niveau d'éducation élevé de la mère (RR combiné=1,58, IC à 95% 1,33-1,88 ; 4 études) (337)

À l'inverse, dans le contexte des pays où l'accès aux soins de santé est universel comme au Canada, une association a été établie entre un faible SSE mesuré par le revenu familial ou maternel moins élevé et le TSA (270, 285, 338-340), ce qui reflète la

possibilité de la présence d'un biais dans l'estimation des associations observées dans les études aux États-Unis, puisque ces études sous-estiment considérablement les enfants atteints de TSA appartenant à des familles à faible SSE (les citoyens des États-Unis n'ont pas de programme de soins de santé universel) (341, 342).

Citons en exemple l'étude canadienne réalisée par Dodds et coll. (270) qui a montré que le risque d'avoir un enfant atteint d'autisme est plus élevé chez les mères recevant du soutien pour le revenu pendant la grossesse (OR=1,49, IC à 95% 1,19-1,86) et les mères divorcées/célibataires (OR=1,19, IC à 95% 1,02-1,38). En outre, dans une étude suédoise incluant 411 180 enfants, Rai et coll (340) ont trouvé que les enfants de familles à faible revenu ou de parents avec des professions manuelles étaient plus à risque de TSA (OR=1,4, IC à 95% 1,3-1,6), tandis qu'aucun lien n'a été observé avec le niveau d'éducation de la mère (341).

### **B. Les facteurs de risque périnataux : Prématurité, petits pour l'âge gestationnel et faible poids à la naissance**

Une revue systématique publiée en 2007 incluant 7 études a suggéré l'existence d'une association entre la prématurité (<37 semaines de gestation) et le faible poids à la naissance ou petits pour l'âge gestationnel (PAG) et le risque de TSA (257). Depuis, plusieurs revues systématiques et des études observationnelles ont aussi mis en évidence un lien entre la prématurité (256, 302, 343-351), faible poids à la naissance (256, 352, 353) et petits pour l'âge gestationnel (343, 346, 352) et le risque de TSA. Dans une méta-analyse menée par Gardener et coll. (354), incluant 24 études, les auteurs ont constaté

un RR combiné de 1,63 (IC à 95 % 1,19-2,33) pour le faible poids à la naissance et un RR de 1,16 (IC à 95 % 0,83-1,62) pour la prématurité. Dans une autre revue systématique et méta-analyse portant sur les facteurs de risque prénataux et périnataux de l'autisme, Wang et coll. (337) ont montré une augmentation du risque de l'autisme associée à la naissance prématurée ( $\leq 36$  semaines de gestation) (RR combiné=1,16, IC à 95% 1,16-1,48, 10 études incluses) et faible poids à la naissance (RR combiné=1,26, IC à 95% 1,20-1,34, 10 études incluses). Dans une récente étude subséquente, Hisle-Gorman et coll. (286) ont démontré un lien entre le faible poids à la naissance et le risque de TSA chez les enfants (OR ajusté=1,23, IC à 95% 1,09-1,38). Également, ils ont rapporté une relation entre la naissance prématurée et le risque de TSA. Toutefois, cette association n'était plus statistiquement significative après l'ajustement pour les comparaisons multiples.

**Les facteurs de risque génétique :** Plusieurs études soulèvent la possibilité de l'implication d'une composante génétique au TSA (355, 356). En effet, depuis le début des années 2000, plusieurs gènes impliqués dans l'autisme ont été découverts mettant en évidence la contribution génétique dans l'étiologie du TSA. En utilisant les technologies actuelles, la cause génétique est élucidée chez 10%-30% des personnes souffrant de TSA (357, 358). En outre, la contribution génétique est soutenue par des études démontrant que la fratrie d'un enfant présentant un TSA a un risque plus élevé de développer le TSA comparativement aux enfants avec une fratrie sans TSA (277, 359). En effet, une étude récente conduite par Xie et coll. a démontré que le risque de développer le TSA est 14 fois plus grand pour la fratrie d'un enfant atteint de TSA (RR ajusté=14,27, IC à 95% 11,43-17,83) (360).

Des études récentes rapportent que le risque de développer un TSA se situe entre 10% et 20% pour les frères et sœurs des enfants atteints de TSA comparativement à environ 1% pour les frères et sœurs d'un enfant typiquement en développement sans TSA (359, 361, 362).



**Tableau 2.** Facteurs de risque de TSA.

Facteur de risque	Nombre d'étude	Résultats significatifs OR/ RR/ HR (IC à 95%)
<b>Facteurs de risque prénataux</b>		
Age maternel	13	RR ajusté combiné=1,52 (1,12-1,92) (259) RR=1,22 % (1,05-1,42) (260) Mères âgées de 35 à 39 : OR ajusté=1,32 (1,27-1,38) (261) Pères âgés de 55-59 : OR ajusté=1,39 (1,29-1,50) (261)
Troubles psychiatriques	5	RR ajusté=1,97 (1,40-2,74) (269) OR=3,13 (2,09-4,70) (270) OR ajusté=1,49 (1,08-2,08) (42) OR ajusté=2,0 (1,8-2,3) (271)
Maladies auto-immunes et maladies infectieuses	8	Maladies cœliaques : IRR ajusté=2,97(1,27-5,75) (273) Polyarthrite rhumatoïde : IRR ajusté=1,70 (1,07-2,54) (273) OR ajusté=1,37 (1,17-1,60) (272)
Diabète maternel	9	OR=2,89 (1,28-6,51) (280) Diabète gestationnel : HR ajusté=1,42 (1,15-1,74) (284) Diabète de type 2 maternel préexistant : HR ajusté=1,33 (1,07-1,66) (284) RR combiné= 2,07 (1,24-3,47) (258)
Hypertension maternelle	13	RR ajusté=1,49 (1,00-2,23) (285) RR=1,24 (1,02-1,52) (270) OR ajusté=2,10 (1,20-3,70) (290)
Utilisation des médicaments	19	RR/OR combiné=1,46 (1,08-1,96) (258) HR=1,51 (1,19-1,92) (294) Antidiabétique : OR ajusté=1,48 (1,11-1,99) (286) Médicaments pour maladies mentales :

<b>Facteur de risque</b>	<b>Nombre d'étude</b>	<b>Résultats significatifs OR/ RR/ HR (IC à 95%)</b>
		Ajusté=1,45 (1,32-1,59) (286)
Tabagisme	22	OR combiné=1,10 (1,03-1,17) (7 études) (313)
Consommation d'alcool	3	4.7% TSA exposé à l'alcool vs. 1.1% non-exposés (316)
Acide folique	13	> 5 fois / semaines 1 <sup>er</sup> trimestre : HR ajusté=2,3 (1,2-3,9) (329) 2 <sup>e</sup> trimestre : HR ajusté=2,1 (1,2-3,6) (329) 3 <sup>e</sup> me trimestre : HR ajusté=2,1 (1,2-3,6) (329)
SSE	14	OR=2,0 (1,7-2,3) (334) Revenu familial : OR ajusté=1,6 (1,2-2,3) (333) Niveau d'éducation : OR ajusté=2,4 (1,3-4,6) (333)
		Niveau d'éducation : PR=2,6 (1,6-4,5) (336) PR ajusté=2,2 (1,5-3,1) (337) Niveau d'éducation : RR combiné=1,58 (1,33-1,88) (333)  Revenu familial : OR=1,49 (1,19-1,86) (270) Revenu de la mère : OR=1,4 (1,3-1,6) (342)
<b>Les facteurs de risque périnataux</b>		
Prématurité	21	RR combiné=1,16 (1,16-1,48) (320) (10 études)
Faible poids à la naissance	13	RR combiné =1,63 (1,19-2,33) (355) RR combiné=1,26 (1,20-1,34) (338) (10 études) OR ajusté=1,23 (1,09-1,38) (268)

Facteur de risque	Nombre d'étude	Résultats significatifs OR/ RR/ HR (IC à 95%)
Petits pour l'âge gestationnel	5	OR ajusté=1,60 (1,09-2,35) (347) OR ajusté =1,72 (1,1-2,6) (353)

#### 2.2.1.4 Traitement de TSA

Il n'existe pas de traitement pharmacologique pour guérir le TSA. Cependant, certains médicaments peuvent aider des personnes atteintes de TSA à mieux fonctionner (363). Par exemple, les médicaments peuvent aider à gérer les niveaux d'énergie élevés, l'irritabilité, les difficultés de concentration, ou la dépression. Principalement, la prise en charge du TSA implique des mesures d'intervention individualisée et adaptée visant l'amélioration des capacités des personnes atteintes de TSA. Il peut s'agir des programmes d'intervention éducative, psychologique, de thérapie cognitivo-comportementale (364) et d'intervention comportementale, telles que le *Intensive Behavior Intervention* (IBI, ou intervention comportementale intensive) (365-367).

### 2.2.2 Trouble du déficit d'attention avec ou sans hyperactivité

#### 2.2.2.1 Définition

Le Trouble du déficit d'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH) est l'un des troubles psychiatriques les plus courants chez les personnes d'âge scolaire. Le TDAH est un syndrome neurocomportemental caractérisé par des difficultés de concentration, de l'hyperactivité (activité excessive) et de l'impulsivité (368), causant des difficultés au niveau du fonctionnement social, familial, académique ou professionnel (369). Le

TDAH est le plus souvent diagnostiqué chez l'enfant à l'âge de 7 à 9 ans, mais les symptômes du TDAH peuvent être identifiables à l'âge de 3 ans. Il est par ailleurs estimé, selon des données épidémiologiques, que près de 2% des enfants de 3 à 5 ans répondent aux critères de diagnostic du TDAH (370). Le TDAH est défini par trois sous-types comportementaux spécifiques : un enfant atteint de TDAH peut présenter 1) de l'hyperactivité, 2) de l'inattention, ou 3) les deux, soit de l'hyperactivité avec un déficit d'attention.

### **2.2.2.2 Épidémiologie de TDAH**

Les résultats rapportés par plusieurs études examinant la prévalence de TDAH chez les enfants/adolescents variaient d'un pays à l'autre (2,6-11,4%) (53, 371, 372), ce qui peut être expliqué en partie par l'hétérogénéité méthodologique entre les études, tels la source de données de TDAH, et les critères utilisés pour le diagnostic du TDAH. On a retracé dans la littérature 4 revues systématiques et méta-analyses examinant la prévalence de TDAH chez les enfants/adolescents (373-376). Dans la première méta-analyse effectuée par Polanczyk et coll. (375), incluant 102 études épidémiologiques provenant de tous les continents, la prévalence calculée est de 5,29%. Wilcutt et coll., dans une méta-analyse incluant 86 études (376), a démontré que lorsque les critères diagnostics du DSM-IV sont appliqués, la prévalence du TDAH chez les enfants/adolescents se situe entre 5,9%-7,1%. Thomas et coll. (373), dans une méta-analyse incluant 175 études utilisant les critères diagnostics du DSM-III, du DSM-III-R ou du DSM-IV et des échantillons provenant de populations communautaires ou scolaires ou de la population entière, ont constaté que la prévalence globale du TDAH, en utilisant toutes les éditions du DSM, était de 7,2% (IC à 95% 6,7-7,8). Récemment,

une méta-analyse investiguant la prévalence du TDAH chez les enfants en Chine a montré que la prévalence combinée était de 6,26% (IC à 95% 5,36-7,22%, 76 études incluses) (374). Dans un contexte canadien, une étude récente utilisant des bases de données administratives de plusieurs provinces canadiennes (Québec, Ontario, Manitoba et Nouvelle-Écosse) a évalué la prévalence du diagnostic du TDAH au fil du temps (377). Les auteurs ont constaté une augmentation de la prévalence du TDAH entre 1999 et 2011/2012 chez les enfants âgés de 1 à 17 ans dans toutes les provinces, y compris le Québec (Prévalence [par 1 000 enfants] =de 10,9, IC à 95% 10,7-11,0, à 37,6, IC à 95% 37,3-37,9) (377).

De plus, une augmentation notable de la prévalence de TDAH aux États-Unis a été rapportée entre 2003 et 2007(378). La hausse rapide de la prévalence pourrait s'expliquer en partie par un sur-diagnostic de TDAH(379). En outre, aux États-Unis, une augmentation de l'utilisation de psychostimulants pour traiter le TDAH a été reportée, ce qui pourrait être dû à une détection accrue du TDAH(380). Cependant, certaines études n'ont conclu que l'absence de preuves suffisantes supportant la possibilité du surdiagnostic de TDAH(381).

Il a été aussi rapporté que le mois de naissance est associé à un risque de recevoir un diagnostic de TDAH (382-384), ce qui pourrait être un facteur de confusion supplémentaire. En outre, en Colombie-Britannique, une étude de cohorte d'enfant âgés de 6-12 ans a montré que les enfants nés au cours du mois précédant la date limite de la province pour l'entrée à l'école sont généralement les plus jeunes et les moins matures de leur classe et ont un risque plus élevé de recevoir un traitement et diagnostic du TDAH (385). Également, une récente étude a montré que les enfants nés au mois d'août

avant la date butoir de l'entrée à l'école sont 30% plus susceptibles de recevoir un diagnostic de TDAH par rapport à leurs pairs légèrement plus âgés inscrits dans la même classe(386).

### **2.2.2.3 Facteurs de risque environnementaux de TDAH (prénataux et périnataux)**

**Sexe de l'enfant :** Plusieurs études ont rapporté des éléments de preuves d'une prévalence accrue de TDAH chez les garçons par rapport aux filles avec un ratio male:femelle de 3:1 en se basant sur des études populationnelles (387-390), et entre 5:1 et 9:1 à partir d'échantillons cliniques (391, 392). Une étude cas-témoins conduite aux États-Unis (Minnesota) comprenant des enfants nés entre 1979 et 1982 (n=5 701) a rapporté que les garçons avaient 3 fois plus de risque de développer un TDAH comparativement aux filles (OR ajusté=3,05, IC à 95% 2,34-3,98) (393). Dans une enquête nationale sur l'état de santé des enfants et adolescents allemands de 2003 à 2006 (n=17 642, âgés de 0 à 17 ans; en anglais, *The German Health Interview and Examination Survey for Children and Adolescents*, ou KiGGS), les auteurs ont montré une augmentation 4 fois plus grande du risque de TDAH chez les garçons comparativement aux filles (OR ajusté=4,42, IC à 95% 3,56-5,49) (394).

**Age parental :** Les évidences actuelles supportent le lien entre l'âge maternel jeune et l'augmentation du risque du développement de TDAH chez l'enfant (395-397). Une large étude de cohorte comprenant des enfants nés en Suède entre 1988 et 2003 (n=1 495 543) a montré que l'âge maternel très jeune (<20 ans) est associé à une augmentation statistiquement significative de 78% du risque de TDAH (IC à 95% 1,72-

1,84) (398). Également, les auteurs suggèrent que le risque de TDAH associé à l'âge maternel jeune est légèrement atténué, mais qu'il existait encore après l'ajustement pour des facteurs génétiques potentiellement confondants en utilisant la comparaison des cousins (HR ajusté=1,33, IC à 95% 1,18-1,50) (398). Une étude finlandaise cas-témoins intra-cohorte (n=900 603), menée à partir des données des registres nationaux (*the Finnish Hospital Discharge Register* ou FHDR, *the Finnish Medical Birth Register* ou FMBR, et *the Finnish Central Population Register*), a rapporté que les enfants nés des femmes d'âge jeune (20-24 ans) sont plus à risque de développer un TDAH par rapport aux enfants nés de mères âgées de 25-29 ans (OR ajusté=1,22, IC à 95% 1,11-1,34) (399). Ce risque de TDAH associé à l'âge maternel est plus accru lorsque la mère est âgée de moins de 20 ans (OR ajusté=1,44, IC à 95% 1,15-1,72) (399). Les auteurs ont aussi rapporté des résultats similaires pour l'association entre l'âge paternel jeune (<20 ans) et le risque de TDAH (OR ajusté=1,55, IC à 95% 1,11-2,18) (399).

**Troubles psychiatriques de la mère :** Les données disponibles dans la littérature ont montré que les troubles psychiatriques de la mère durant la grossesse sont associés à une augmentation du risque de TDAH chez l'enfant (400-407). En 2002, une étude longitudinale incluant des parents et leurs enfants au Royaume-Uni (*Avon Longitudinal Study of Parents and their Children* ou ALSPAC, n=6 493) a investigué l'impact de l'anxiété prénatale sur le développement de l'enfant à long terme, incluant les problèmes émotionnels et de comportement (405). O'connor et coll. ont rapporté que l'anxiété de la mère durant la grossesse est associée à une augmentation du risque des problèmes émotionnels de comportements chez les garçons (OR ajusté=2,14, IC à 95% 1,48-3,10) et les filles (OR ajusté=1,88, IC à 95% 1,3-2,69) (405). Une autre étude

prospective en Belgique a démontré que l'anxiété prénatale augmente la susceptibilité d'avoir un enfant avec des symptômes de TDAH en contrôlant pour plusieurs facteurs de risque de TDAH, tel que le sexe de l'enfant (404). Dans une étude de cohorte menée avec des enfants nés en Australie entre 1981 et 1983 (n=3 982), les auteurs ont rapporté que l'anxiété maternelle prénatale est fortement associée à des problèmes d'attention persistants chez l'enfant (OR=3,65, IC à 95% 2,19-6,07) (407). Une étude cas-témoins, incluant 164 enfants souffrant du TDAH sélectionnés dans des cliniques pédiatriques et psychiatriques et 166 enfants sans TDAH (groupe contrôle), a démontré que les mères des enfants atteints du TDAH comparées à ceux du groupe contrôle avaient des fréquences plus élevées de troubles psychiatriques pendant la grossesse ( $p < 0,01$ ) (400). Toutefois, la petite taille d'échantillon, la présence du biais de confusion résiduelle, un potentiel biais de sélection et l'utilisation des questionnaires pour la collection des données rapportées par les parents constituent les principales limites observées dans les études mentionnées ci-dessus. Une étude rétrospective utilisant des bases de données cliniques (*Kaiser Permanente of Northern California* ou KPNC) a rapporté que les mères d'enfants atteints de TDAH étaient significativement plus susceptibles d'être diagnostiquées avec une dépression pendant la grossesse en comparaison avec des mères d'enfants non-atteints de TDAH (OR ajusté=1,94, IC à 95% 1,29-2,91) (406). Une étude conduite à partir de deux cohortes prospectives populationnelles (*Generation R Study*, n=2 280, et ALSPAC) a montré que dans les deux cohortes, la dépression maternelle prénatale est associée à une augmentation de 23% et de 33% du risque d'avoir un enfant souffrant de problèmes d'attention (*Generation R Study* : OR=1,23, IC à 95% 1,05-1,43 ; ALSPAC : OR 1,33, IC à 95% 1,19-1,48) (402). Également, cette étude a révélé dans les



deux cohortes une augmentation statistiquement significative de 24% et de 32% du risque des problèmes d'attention chez les enfants nés de mères souffrant d'anxiété pendant la grossesse comparativement à ceux nés de mères non atteintes d'anxiété prénatale (*Generation R Study* : OR 1,24, CI à 95% 1,06-1,46 ; ALSPAC : OR 1,32, IC à 95% 1,19-1,47) (402). Une étude prospective comprenant 2 981 femmes et leurs enfants issus d'une étude prospective communautaire (ALSPAC) a montré que les symptômes dépressifs maternels rapportés aux semaines de gestation 18 et 32 étaient associés à un risque plus élevé des problèmes d'attention et d'hyperactivité de l'enfant à 4 et 11 ans (401). Dans une récente étude finlandaise, Wolford et coll. ont montré une association statistiquement significative entre les symptômes de dépression maternelle pendant la grossesse et le risque d'avoir un enfant ayant des symptômes du TDAH (OR ajusté=1,77, IC à 95% 1,55-2,03) (403).

**Faible poids à la naissance :** Plusieurs études épidémiologiques ont examiné l'association entre le risque de TDAH et le faible poids à la naissance. La plupart des études ont indiqué une association entre le faible poids et la naissance et l'augmentation du risque de TDAH (408-415). Mick et coll. (411) ont rapporté que les cas de TDAH étaient 3 fois plus susceptibles d'être nés avec un faible poids à la naissance que les contrôles non atteints de TDAH après avoir pris en considération des facteurs de confusion potentiels, tels que le TDAH parental, la classe sociale et les troubles du comportement comorbides des parents. Dans une étude cas-témoins nichée dans une cohorte à partir de registres danois, les auteurs ont montré une augmentation statistiquement significative de 50% du risque de TDAH associée au faible poids à la naissance comparativement aux enfants nés avec un poids supérieur à 2 999 grammes

(OR ajusté=1,50, IC à 95%1,2-1,8) (412). Également, les auteurs ont constaté qu'un faible poids à la naissance plus élevé (1 500-2 499 grammes) est associé à un risque de TDAH plus accru (OR ajusté=1,90, IC à 95% 1,2-2,9) (412). Dans une étude incluant 1 480 jumeaux nés au cours de la période 1985-1986 identifiés à partir du registre des jumeaux suédois, les auteurs ont montré une augmentation du risque de TDAH associée au faible poids à la naissance en analysant seulement les jumeaux de même sexe afin de diminuer la confusion par des facteurs génétiques et environnementaux (413). Hatch et coll (414) ont aussi confirmé les résultats obtenus par les études antérieures en concluant que le faible poids à la naissance était indirectement associé à la sévérité du TDAH par l'intermédiaire de la perturbation des fonctions neuropsychologiques. Une méta-analyse, incluant 89 études publiées (n= 4 645 482), a été réalisée pour examiner l'association entre le poids à la naissance et le risque de TDAH. Les auteurs de cette étude ont montré que le faible poids à la naissance était associé à une augmentation des symptômes de TDAH ( $r=-0,15$ ,  $p<0,001$ ) (415). Cependant peu d'études n'ont démontré une association entre les naissances de faible poids et le risque de TDAH (395, 416), ce qui peut être expliqué par un manque de puissance statistique.

**Naissance prématurée :** Plusieurs études ont indiqué que des problèmes d'attention sont plus fréquents chez les enfants nés prématurés. Des études suédoises ont investigué l'association entre la naissance prématurée et le risque d'avoir un enfant souffrant de difficultés d'attention. Farooqi et coll. (417) ont trouvé que les enfants suédois âgés de 11 ans nés entre 23 à 25 semaines de gestation avaient 3 à 4 fois plus de risque de problèmes d'attention comparativement aux nourrissons nés à terme, tandis que Stjernqvist et Svenningsen ont montré que 20% des enfants nés prématurés (avant 29

semaines de gestation) étaient atteints de TDAH comparativement à 10% pour les enfants nés à terme (418). De plus, Gustafsson et coll. (395) ont montré une augmentation statistiquement significative de 3 fois du risque de TDAH associée à la naissance prématurée (<32 semaines) (OR ajusté=3,05, IC à 95% 1,39-6,71) (395). Dans la même année, une autre large étude suédoise utilisant des registres nationaux a été publiée, incluant 1 180 616 enfants suivis en 2006 à l'âge de 6 à 19 ans. Les auteurs ont constaté une augmentation progressive du risque d'usage des médicaments pour le TDAH associé au degré de prématuré comparativement aux enfants nés à terme entre 39 et 41 semaines de gestation : OR=2,1, IC à 95% 1,4-2,7 pour la naissance prématurée de 23 à 28 semaines de gestation ; OR=1,6, IC à 95% 1,4-1,4 pour la naissance prématurée de 23 à 28 semaines ; OR=1,4, IC à 95% 1,2-1,7 pour la naissance prématurée de 33 à 34 semaines ; OR= 1,3, IC à 95% 1,1-1,4 pour la naissance prématurée de 35 à 36 semaines, et OR=1,1, IC à 95% 1,1-1,2 pour la naissance prématurée de 37 à 38 semaines (419).

Une méta-analyse évaluant les problèmes de comportement chez les naissances extrêmement prématurées a suggéré que les problèmes d'attention rapportés par les parents ou les enseignants étaient plus fréquents dans cette population (420). Dans une récente méta-analyse incluant 12 études, les auteurs ont rapporté également un lien entre la naissance prématurée et le risque de TDAH en soulignant que plus le degré de prématurité est extrême, plus le risque est élevé (naissance prématurée à moins de 2 semaines de gestation/<1 500 grammes : OR=2,25, IC à 95% 1,56-3,26 ; prématurés extrêmes à <28 semaines/1 000 grammes : OR=4,05, IC à 95% 2,38-6,87) (421). Bien que peu d'études ont investigué le risque de TDAH associé aux naissances légèrement

prématurées, la majorité des études ont rapporté une augmentation du risque de TDAH associé aux enfants nés légèrement prématurés (412, 416, 419, 422). Toutefois, Harris et coll (423) ont trouvé qu'il n'existait aucune différence statistiquement significative de l'incidence de TDAH entre les naissances légèrement prématurées et les naissances à terme (7,7% vs. 7,2% ;  $p=0,84$ ).

**Le diabète gestationnel :** la première étude de cohorte examinant l'association entre le diabète gestationnel et le risque de TDAH a montré, en stratifiant selon le SSE, que les enfants exposés au diabète gestationnel et issus des familles dont le SSE est faible avaient un risque 14 fois plus élevé de TDAH par rapport aux enfants non-exposés au diabète gestationnel et sans avoir un SSE faible (OR=14,3, IC à 95% CI 2,14-95,88) (424). Une étude norvégienne utilisant le registre médical des naissances a rapporté une augmentation de 80% du risque de TDAH associée au diabète gestationnel, mais cette association n'était pas statistiquement significative (RR ajusté=1,8, IC à 95% 0,8-3,7) (425). Cependant, une étude plus récente, incluant 772 paires mères-enfants, n'a montré aucune association entre le diabète gestationnel et des problèmes neurodéveloppementaux, incluant le TDAH, chez les enfants de 4 ans (426).

**Hypertension gestationnelle/prééclampsie :** Nombreuses études ont mis en évidence l'association entre l'hypertension maternelle/prééclampsie au cours de la grossesse et le risque de TDAH chez l'enfant (416, 427-430), mais d'autres études ont rapporté des résultats contradictoires (395, 400, 425, 431). Mann et coll. (428), en incluant 84 721 enfants et utilisant des bases de données administratives (Medicaid) pour la collections des données de diagnostic de prééclampsie et de TDAH, ont montré une association positive entre la prééclampsie et le TDAH (OR ajusté=1,19, IC à 95% 1,07-

1,32). Dans une étude cas-témoins composée de 404 enfants âgés de 4-11 ans, les auteurs ont trouvé que la prééclampsie est un facteur de risque pour le TDAH ( $p=0,009$ ) (429). Silva et coll. (416) ont aussi suggéré une augmentation du risque de TDAH associée à la prééclampsie, que ce soit pour les garçons (OR ajusté=1,15, IC à 95% 1,03-1,27) ou pour les filles (OR ajusté=1,28, IC à 95% 1,05-1,56). Dans une étude de cohorte comprenant 13 192 enfants, Bohm et coll. (430) ont rapporté une augmentation de 78% du risque d'avoir un enfant atteint de TDAH associée à des troubles d'hypertension pendant la grossesse (OR ajusté=1,78, IC à 95% 1,03-3,07). Également, dans une méta-analyse incluant 10 études, Zhu et coll. (427) ont rapporté une augmentation statistiquement significative de 31% du risque de TDAH associé à la prééclampsie (IC à 95% 1,26-1,37). En revanche, dans une étude suédoise, Gustafsson et coll. (395) n'ont démontré aucun lien entre l'exposition à la prééclampsie et le risque de TDAH chez l'enfant. De même, Amiri et coll. (400) n'ont trouvé aucune différence entre les enfants exposés à la prééclampsie et ceux non-exposés ( $p=0,78$ ). Dans une revue systématique, incluant 19 études, les auteurs ont conclu l'absence d'association soulignant la nécessité d'autres études contrôlant pour des facteurs de confusion, notamment l'obésité maternelle et les comportements liés au mode de vie, afin de mettre en évidence l'association positive observée dans certaines études (431).

**Tabagisme de la mère :** Beaucoup d'études ont étudié le lien possible entre le tabagisme maternel pendant la grossesse et l'augmentation du risque de TDAH chez l'enfant, mais les conclusions de ces études sont incohérentes, ce qui peut être expliqué par des limites méthodologiques inhérentes aux études (biais de confusion résiduel, biais d'information du statut de tabagisme maternel, etc.) et une faible taille d'échantillon.

Ainsi, 3 méta-analyses ont été retracées dans la littérature qui ont fait état d'une association entre l'exposition prénatale au tabac et le risque de TDAH. Selon une revue systématique et une méta-analyse effectuée par He et coll. (432), incluant des études de cohortes prospectives, il y avait une augmentation de 58% du risque de TDAH chez les enfants associée à l'exposition prénatale au tabagisme maternel (RR combiné=1,58, IC à 95% 1,33-1,88). Une récente méta-analyse réalisée en 2018 par Huang et coll. (433), incluant 20 études observationnelles (15 études de cohortes et 5 études cas-témoins ; 50 044 cas de TDAH et n=2 998 059 participants), a montré des résultats similaires en indiquant une augmentation statistiquement significative de 60% du risque de TDAH associée au tabagisme pendant la grossesse (OR combiné=1,60, IC à 95% 1,45-1,76). Les auteurs ont aussi constaté qu'il s'agissait d'une relation dose-réponse entre le tabagisme pendant la grossesse et le risque de TDAH en révélant que le risque de TDAH était plus élevé chez les enfants dont les mères fumaient beaucoup ( $\geq 10$  cigarettes/jour, OR combiné=1,75, IC à 95% 1,51-2,02) que chez les mères considérées comme des fumeuses légères ( $\leq 10$  cigarettes/jour, OR combiné=1,54, IC à 95% 1,40-1,70). De plus, les auteurs ont rapporté que cette association positive est atténuée dans l'analyse de sensibilité comportant des études utilisant des analyses de fratrie (*sibling-design*) (OR combiné=1,04, IC à 95% 0,95-1,15), suggérant ainsi que cette association doit être interprétée avec prudence vu que ce lien peut être confondu par des facteurs familiaux et génétiques. Une autre méta-analyse réalisée en 2018 par Dong et coll. (434), incluant 27 études (n=307 6173 participants) a mis en évidence des constatations qui concordent avec les études antérieures en soulignant une association entre l'exposition prénatale au

tabagisme de la mère et l'augmentation du risque de TDAH chez l'enfant (OR combiné=1,56, IC à 95% 1,41-1,72).

**L'acide folique :** L'effet protecteur de la prise d'acide folique pendant la grossesse des malformations congénitales du système nerveux central est bien démontré dans la littérature. De plus, selon des études animales chez les souris, une carence en acide folique pendant la grossesse peut entraîner une réduction du poids du cerveau (435) et des problèmes de comportement lié à l'anxiété chez les descendants (436), suggérant un effet causal à long terme de la carence prénatale en acide folique notamment sur le neurodéveloppement et le fonctionnement comportemental. Dans une étude de cohorte prospective, incluant 139 mères-enfants et utilisant des mesures sanguines de la concentration de l'acide folique au début et plus tard dans la grossesse, les auteurs ont montré qu'une faible concentration d'acide folique en début de grossesse était associée à un risque élevé d'hyperactivité/problème d'attention infantile (437). Toutefois, cette étude est limitée par la petite taille d'échantillon, un biais de confusion par des facteurs de confusion potentiels, tels des antécédents familiaux/maternels des troubles psychiatriques et le fait que les données sur les troubles de comportements de l'enfant étaient rapportées par la mère. En outre, Virk et coll. (438), en utilisant des données des registres danois (Registre national des hôpitaux et Registre central psychiatrique), n'ont pas montré une association statistiquement significative entre la supplémentation en acide folique pendant la grossesse et le risque d'avoir un diagnostic de TDAH (HR ajusté=0,87, IC à 95% 0,54-1,41) et d'utiliser des médicaments pour le TDAH chez l'enfant (HR ajusté=0,96, IC à 95% 0,68-1,37).

**Consommation d'alcool/caféine :** La plupart des données disponibles dans la littérature suggèrent une association entre la consommation d'alcool (405, 439-441) pendant la grossesse et une augmentation du risque d'avoir un enfant atteint de TDAH. Dans une revue systématique et une méta-analyse, les auteurs ont rapporté que les enfants exposés à l'alcool pendant la grossesse avaient 2,33 fois plus de risque d'avoir un TDAH comparativement à ceux non-exposés (OR groupé=2,37, IC à 95% 1,34-4,22 ; 3 études) (441). Également, les auteurs ont démontré que les enfants exposés à une forte consommation d'alcool *in utero* étaient 2,28 fois plus susceptibles d'avoir un TDAH que les enfants exposés à une consommation légère (OR groupé=2,27, IC à 95% 1,03-5,02 ; 2 études) (441). Cependant, cette méta-analyse a présenté des limites importantes, influençant l'interprétation et la généralisation de leurs résultats : 1) le petit nombre d'études incluses réduisant la puissance statistique ; et 2) les limites méthodologiques des études incluses, notamment le biais de sélection, le biais de rappel et la petite taille des échantillons. D'un autre côté, les études ayant examiné l'association entre l'exposition prénatale à la caféine et le risque de TDAH sont limitées et non concluantes. Dans une revue systématique, Linnet et coll. (2003) n'a pas montré d'association entre l'exposition prénatale à la caféine et le risque de TDAH chez l'enfant (une seule étude incluse) (442). Dans une autre revue systématique, incluant 5 études, Silva et coll. (443) ont rapporté que seulement une étude (444) a démontré une augmentation du risque de TDAH associée à l'exposition prénatale à la caféine. Dans une étude de cohorte longitudinale comportant 3 485 enfants, Del-Ponte et coll.(445) ont rapporté qu'il n'y avait pas d'association entre la consommation de la caféine pendant toute la grossesse et



le risque de TDAH (OR ajusté=1,12, IC à 95% 0,68-1,84 ; 773 cas). Des résultats similaires ont été trouvés selon le trimestre d'exposition.

**SSE :** Plusieurs études réalisées sur les facteurs de risque de TDAH ont fait état d'un lien important entre le SSE faible de la mère et le TDAH (393, 394, 416, 424, 446). L'association entre le désavantage socioéconomique et le TDAH semble être complexe et potentiellement médiée par d'autres facteurs qui peuvent coexister avec un faible SSE (447). Une étude cas-témoins a montré une diminution du risque de TDAH chez l'enfant associée à un niveau élevé d'éducation de la mère (OR ajusté=0,57, IC à 95% 0,42-0,78) (393). Schmitt et coll ont démontré qu'un faible SSE des parents mesuré par plusieurs indicateurs (éducation, profession et revenu familial) est associé à une augmentation de 2 fois du risque de TDAH de l'enfant (OR ajusté=2,04, IC à 95% 1,56-2,68) (394). Parallèlement, une étude de cohorte aux États-Unis a confirmé les résultats des études antérieures en suggérant qu'un faible SSE familial est associé à une augmentation de plus de 2 fois du risque de TDAH des enfants âgés de 6 ans (OR=2,41, IC à 95% 1,53-3,79) (424). En revanche, Russel et coll. (447) ont postulé que l'association entre le désavantage socioéconomique et le TDAH semble être complexe et potentiellement médiée par d'autres facteurs qui peuvent coexister avec un faible SES, ce qui explique le lien observé par les études antérieures.

**Facteurs de risque génétiques :** Il existe des éléments de preuves à l'appui de l'implication des facteurs génétiques dans l'étiologie du TDAH. En effet, le TDAH serait expliqué à 75% par transmission génétique (448). Plusieurs études examinant les gènes candidats contribuant au développement du TDAH ont confirmé la présence de la composante génétique en identifiant plusieurs gènes, tel que les gènes appartenant au

système de neurotransmission dopaminergique (*D4 dopamine receptor gene*, ou DRD4) (449). En outre, si une personne n'est pas liée à un individu souffrant de TDAH, leur risque d'avoir le TDAH devrait être comme celui de n'importe qui dans la population générale, à savoir 5-7,2%, tandis que si une personne est apparentée, par exemple un frère ou une sœur, à un individu ayant un diagnostic du TDAH et qui partage 50% du bagage génétique, elle devrait être à risque accru (450). En effet, des études comprenant des familles ont mis en évidence que le taux de récurrence de TDAH dans les frères et sœurs non jumeaux d'enfants atteints du TDAH est environ 13% plus élevé que celui de la population générale (451). Récemment, une revue systématique incluant 39 études a montré que le risque de TDAH pour les fratries des enfants atteints de TDAH est 30% plus élevé par rapport à celui de la population générale (452). De plus, les études de jumeaux suggèrent que l'héritabilité du TDAH est élevée (75 à 91%) (453, 454)

**Tableau Tableau 3. Facteurs de risque de TDAH**

Facteurs de risque	RR/OR/HR IC à 95%	Inclus dans la CGQ
Sexe de l'enfant	OR ajusté=3,05 (2,34-3,98) (393) OR ajusté=4,42 (3,56-5,49) (394)	X
Âge parentale	Maternel : RR ajusté=1,33 (1,18-1,50) (398) Maternel : OR ajusté=1,22 (1,11-1,34) (399) Paternel : OR ajusté=1,55 (1,11-2,18) (399)	X (mère)
Troubles psychiatriques de la mère	Garçons : OR ajusté=2,14 (1,48-3,10) (405) Fille: OR ajusté=1,88 (1,3-2,69) (405) OR=3,65 (2,19-6,07) (407) OR ajusté=1,94 (1,29-2,91) (406) OR=1,23 (1,05-1,43) (376) (402) OR ajusté=1,77 (1,55-2,03) (403)	X
Faible poids à la naissance	OR ajusté=1,50 (1,2-1,8) (412)	X
Prématurité	OR=2,1 (1,4-2,7), 23 à 28 semaines (419) OR=2,25 (1,56-3,26) (421)	X
Diabète gestationnel	OR=14,31(2,14-95,88) (424) RR ajusté=1,8 (0,8-3,7) (425).	X
Hypertension gestationnelle/prééclampsie	OR ajusté=1,19 (1,07-1,32) (428) Garçon : OR ajusté=1,15 (1,03-1,27) (416) Filles : OR ajusté=1,28(1,05-1,56) (416) OR ajusté=1,78 (1,03-3,07) (430)	X
Tabagisme de la mère	RR combiné=1,58 (1,33-1,88) (432) OR combiné=1,60 (1,45-1,76) (433) OR combiné=1,56 (1,41-1,72) (434)	NON
Acide folique	HR ajusté=0,96 (0,68-1,37) (438)	NON
Consommation d'alcool/caféine	OR groupé=2,37 (1,34-4,22) (441) OR ajusté=1,12 (0,68-1,84) (445)	NON
SSE	Niveau élevé d'éducation : OR ajusté=0,57 (0,42-0,78) (393)	X (Éducation, statut marital)

Facteurs de risque	RR/OR/HR IC à 95%	Inclus dans la CGQ
	Faible SSE : OR ajusté=2,04 (1,56-2,68) (394)	

#### 2.2.2.4 Lignes directrices pour le traitement de TDAH

Le traitement du TDAH améliore les symptômes du TDAH et les problèmes de comportement associés chez les enfants et les adultes. Selon les lignes directrices pour le traitement du TDAH (455-457), incluant les lignes directrices canadiennes (56), la prise en charge du TDAH consiste à utiliser une approche multimodale qui inclut la psychoéducation, les interventions comportementales et/ou professionnelles, les accommodements éducatifs, les traitements psychologiques et la gestion médicale. Toutes les recommandations indiquent que chez les enfants atteints de TDAH, la thérapie psychosociale/comportementale, soit l'intervention initiale et un traitement pharmacologique, devrait être envisagée chez les enfants présentant des symptômes modérés de TDAH qui n'ont pas répondu à des interventions psychologiques/comportementales (56, 456-458). Le traitement pharmacologique du TDAH s'est avéré positivement associé à l'amélioration du rendement scolaire chez les enfants en âge scolaire (459) et à l'amélioration de la qualité de vie liée à la santé chez les enfants (460).

Selon les lignes directrices, les psychostimulants, qui soulagent les symptômes en augmentant les concentrations intra-synaptiques de la dopamine, de la norépinephrine et la sérotonine, sont les traitements de première intention du TDAH chez l'enfant (56, 455-457, 461).

Les psychostimulants à base d'amphétamine (Dexedrine, Adderall et Vyvanse) et les psychostimulants à base de méthylphénidate (Méthylphénidate, Biphentin et Concerta) ont été utilisés pendant plus de 50 ans pour traiter les symptômes du TDAH (462) et sont des stimulants approuvés pour le traitement du TDAH par la *Food and Drug Administration* (FDA) chez les enfants et les adolescents (463, 464), et au Canada chez les enfants âgés de 6 ans et plus (56, 465). Strattera (atomoxétine) et Intuniv (guanfacine XR) sont 2 médicaments non stimulants actuellement approuvés au Canada pour le traitement du TDAH chez les enfants. L'atomoxétine est le choix de traitement initial privilégié lorsqu'il existe un risque que les stimulants soient abusés/mal utilisés ou détournés. L'atomoxétine est également le médicament de choix recommandé lorsque les médicaments stimulants contre le TDAH sont contre-indiqués, inefficaces ou mal tolérés.

D'autres agents ont été utilisés hors-indication au Canada pour le traitement du TDAH chez l'enfant, notamment les ATC (466), le bupropion, les IRSR, la buspirone, la clonidine (464, 467) et les antipsychotiques atypiques. En 2010, la clonidine a été approuvée par la FDA aux États-Unis pour le traitement du TDAH chez les enfants de 6 à 17 ans (468).

Il existe peu de données probantes à l'appui de l'efficacité ou de l'innocuité du traitement du TDAH basé sur la combinaison des médicaments stimulants et non stimulants chez les patients ayant une réponse clinique inadéquate à la monothérapie.

## **2.3 Association entre l'utilisation des AD *in utero* et le risque de TSA chez l'enfant**

Vu qu'il n'y a pas d'essais contrôlés randomisés de médicaments AD pour le traitement de la dépression pendant la grossesse, l'innocuité de l'exposition aux AD pendant cette période est fondée sur des données provenant d'études observationnelles. Au cours de la dernière décennie, de nombreuses études de cohortes et cas-témoins ont examiné le risque de TSA chez les enfants associé à l'exposition aux AD *in utero* dans plusieurs populations (États-Unis, Canada, Danemark, etc.). Ces études, qui ont utilisé diverses méthodes et ont examiné des différentes périodes d'exposition aux AD pendant la grossesse, ont donné des résultats incohérents et conflictuels. Un sommaire des études retenues est présenté au Tableau 2. L'étude de Boukhris et coll. (469), incluse dans la présente thèse, ne figure pas au Tableau 2. Pour réconcilier l'incohérence des résultats obtenus, plusieurs revues systématiques et méta-analyses ont été conduites. La revue narrative de littérature menée par Boukhris et Bérard (470) incluse dans la présente thèse n'est pas présentée dans cette section. Dans la méta-analyse de Kobayashi et coll. (471) publié en 2016, 8 études ont été retenues (5 cas-témoins et 3 cohortes). Les auteurs ont démontré une augmentation statistiquement significative de 45% du risque de TSA associé à l'exposition aux ISRS pendant la grossesse en comparaison avec les enfants non-exposés aux ISRS. Toutefois, dans des sous-analyses restreintes à ceux nés de femmes souffrant de troubles psychiatriques, le groupe exposé aux ISRS n'a pas montré un risque accru de TSA par rapport aux groupes non exposés (OR groupé=0,96, IC à 95% 0,57-1,63), suggérant que les troubles psychiatriques de la mère constituent un facteur de confusion expliquant cette association. Une autre méta-analyse publiée la

même année évaluant la relation entre l'exposition aux AD pendant la grossesse et le risque de TSA a aussi rapporté une conclusion similaire à celle suggérée par Kobayashi et coll. en révélant une association positive entre le risque de TSA et l'exposition aux AD pendant la grossesse que ce soit des ISRS (OR groupé=1,66, IC à 95% 1,23-2,23 ; 5 études) ou non-ISRS (OR groupé=2,05, IC à 95% 1,20-3,49 ; 3 études) (472). Bien que d'autres études aient été publiées en 2017 avec des méthodes remarquables (125, 473-475) (analyse de fratrie, utilisation d'ajustement pour les scores de propension, un groupe contrôle issu des mères avec des troubles psychiatriques) afin de tenter de contrôler pour la confusion résiduelle résultant des facteurs génétiques ou des facteurs de confusions non mesurés ou inconnus, 4 autres méta-analyses ont été publiées en 2017 sans inclure ces nouvelles études. Mezzacappa et coll. (476), Brown et coll. (477), et Kaplan et coll. (478) suggèrent une augmentation accrue du risque du TSA associée à l'exposition aux AD pendant la grossesse, mais ils ont souligné qu'un biais de confusion par indication peut expliquer en partie cette association positive. D'autre part dans la méta-analyse d'Andalib et coll. (479) qui comportaient 7 études évaluant le lien entre l'exposition au ISRS pendant la grossesse et le risque de TSA, les auteurs ont montré une association statistiquement significative entre l'exposition prénatale aux ISRS et le risque de TSA (OR groupé=1,82, IC à 95% 1,59-2,10). Récemment, les nouvelles études (125, 473-475) ont été incluses dans deux méta-analyses de mise à jour (480, 481). En effet, Zhou et coll. (480) ont conduit une revue systématique et une méta-analyse incluant 8 études de cohortes et 6 études cas-témoins et ont rapporté, dans leur analyses de groupe en fonction du devis des études incluses, une augmentation non significative du risque du TSA associée à l'exposition aux AD pendant la grossesse pour les études

de cohortes (OR groupé=1,13, IC à 95% 0,93-1,39 ; 7 études, n=2 839 980), tandis qu'en restreignant les analyses aux études cas-témoins, les auteurs ont constaté une augmentation significative du risque de TSA associée à l'exposition *in utero* aux AD (OR groupé=1,51, IC à 95% 1,15-1,99 ; 6 études, n=117 737), en particulier aux ISRS (OR groupé=1,81, IC à 95% 1,46-2,23 ; 4 études). En outre, les auteurs ont montré, dans des analyses restreintes aux études de cohorte avec des analyses de fratrie ou des témoins d'enfants exposés à un trouble psychiatrique maternel mais sans AD pendant la grossesse, aucune association significative (RR groupé=0,99, IC à 95% 0,81-1,22). Morales et coll. (481) ont aussi examiné l'association entre l'exposition prénatale aux AD et le risque de TSA chez l'enfant en effectuant une méta-analyse incluant les 15 études publiées jusqu'à maintenant, comportant 3 585 686 enfants et 40 585 cas de TSA. Les auteurs ont trouvé une augmentation significative du risque d'avoir un enfant atteint de TSA chez les femmes exposées pendant la grossesse aux AD comparativement à celles non exposées aux AD pendant la grossesse (OR groupé=1,53, IC à 95% 1,31-1,78). L'association est restée statistiquement significative pour l'exposition au 2<sup>e</sup> trimestre de grossesse. Cependant, dans des analyses utilisant comme groupe référence des enfants exposés aux troubles psychiatriques maternels et non exposés aux AD pendant la grossesse, cette association est diminuée et n'est plus significative (OR groupé=1,18, IC à 95% 0,91-1,52 ; 6 études). En général, les résultats de toutes ces méta-analyses mentionnées plus haut sont raisonnablement cohérents suggérant un lien entre l'exposition aux AD pendant la grossesse et le risque de TSA, mais la confusion par indication ou par des facteurs de confusion non mesurés ne peut pas être complètement exclue.



**Tableau 4.** Sommaire des études évaluant l'association entre l'utilisation d'AD pendant la grossesse et le risque de TSA chez l'enfant.

Auteurs Année de publication	Pays	Devis	Source de données	Taille de la population à l'étude	Classe ou Types d'AD	Taille d'échantillon/ nombre de cas		Fenêtre d'exposition	Ajustement pour des facteurs de confusions	OR ou RR /HR ajustés (IC à 95%)
						Exposés	Non-exposés			
Croen et al. (2011) (38)	États-Unis	Cas-témoin	Bases de données administratives (Kaiser Permanente, USA, 1995–1999)	1 805	AD (en totalité) ISRS ATC	20/298	278/298	Pendant la grossesse 1 <sup>er</sup> trimestre 2 <sup>e</sup> trimestre 3 <sup>e</sup> trimestre	Age, race/ethnicité, éducation maternelle, poids à la naissance, sexe, année et place de naissance	Pendant la grossesse : AD: OR ajusté=2,0 (1,2-3,6) ; ISRS=OR ajusté 2,6 (1,3-5,4)  1 <sup>er</sup> trimestre (ISRS): OR ajusté= 3,5 (1,5-7,9)  2 <sup>e</sup> trimestre(ISRS) : 1,5 (0,5-5,0)  3 <sup>e</sup> trimestre (ISRS): OR

Auteurs Année de publication	Pays	Devis	Source de données	Taille de la population à l'étude	Classe ou Types d'AD	Taille d'échantillon/ nombre de cas		Fenêtre d'exposition	Ajustement pour des facteurs de confusions	OR ou RR /HR ajustés (IC à 95%)
						Exposés	Non-exposés			
										ajusté= 2,2 (0,7-6,9)
Hviid et al. (2013) (48)	Danemark	Cohorte	Bases de données administratives (Danemark)	626 875	ISRS (Fluoxétine, fluvoxamine, paroxétine, sertraline, citalopram, escitalopram)	52/3 892	3 840/3 892	Durant la grossesse 1 <sup>er</sup> trimestre	Âge, période calendaire, âge maternel, pays d'origine, lieu de résidence, parité, diagnostics psychiatriques avant la naissance, l'utilisation d'autres médicaments pendant la grossesse, tabagisme, statut d'emploi, et niveau d'éducation	Durant la grossesse : RR ajusté=1,20 (0,90-1,61) 1 <sup>er</sup> trimestre : RR ajusté=1,35 (0,97-1,87)

Auteurs Année de publication	Pays	Devis	Source de données	Taille de la population à l'étude	Classe ou Types d'AD	Taille d'échantillon/ nombre de cas		Fenêtre d'exposition	Ajustement pour des facteurs de confusions	OR ou RR /HR ajustés (IC à 95%)
						Exposés	Non-exposés			
Sorensen et al. (2013) (39)	Danemark	Cohorte	Registres nationaux (1996–2006) ( <i>Danish Medical Birth Registry ; Danish National Prescription Registry ; Danish Psychiatric Central Register ; Danish Civil Registration System ; Danish National Hospital Register</i> )	668 468	ISRS, ATC SNRI	Nombre de tous les cas TSA=5 437 104/5 437	5 333/5 437	Durant la grossesse 1 <sup>er</sup> trimestre 2 <sup>e</sup> +3 <sup>e</sup> trimestres	Âge maternel à la conception, âge paternel à la conception, antécédents psychiatriques parentaux (sauf les troubles affectifs maternels), âge gestationnel, poids à la naissance, sexe, parité, dépression maternelle	Durant la grossesse : AD : HR ajusté= 1,5 (1,2-1,9) ISRS: HR ajusté= 1,6 (1,3–2,0) SNRIs: HR ajusté=1,7 (0,8-3,5) ATC: HR ajusté 1,5 (0,8-2,9) 1 <sup>er</sup> trimestre : HR ajusté=1,5 (1,2–1,9) 2 <sup>e</sup> +3 <sup>e</sup> trimestres: HR ajusté=1,5 (0,8-2,7)

Auteurs Année de publication	Pays	Devis	Source de données	Taille de la population à l'étude	Classe ou Types d'AD	Taille d'échantillon/ nombre de cas		Fenêtre d'exposition	Ajustement pour des facteurs de confusions	OR ou RR /HR ajustés (IC à 95%)
						Exposés	Non-exposés			
										<p>Dans une cohorte de femmes dépressives :</p> <p>HR ajusté= 1,2 (0,7-2,1)</p> <p>Dans une analyse de fratrie :</p> <p>HR ajusté= 1,1 (0,5-2,3)</p>
Rai et al.(2013) (42)	Suède	Cas-témoin	Cohorte de jeunes de Stockholm (Registres nationaux et régionaux des soins de santé, sociaux et administratifs) (2001-2007))	18 524	AD ISRS Inhibiteur non sélectif de recapture de monoamine (ATC, IMAO, SNRI) (INSRM)	21/1 679 658/1679	1	Durant la grossesse	Troubles psychiatriques maternels, âge maternel, âge paternel, revenu parental, éducation, profession, pays de naissance maternel et parité des naissances	<p>AD : OR ajusté= 1,90(1,15-3,14)</p> <p>ISRS : OR ajusté=1,62 (0,9-3,03)</p> <p>INSRM : OR ajusté=2,69 (1,04-6,96)</p>

Auteurs Année de publication	Pays	Devis	Source de données	Taille de la population à l'étude	Classe ou Types d'AD	Taille d'échantillon/ nombre de cas		Fenêtre d'exposition	Ajustement pour des facteurs de confusions	OR ou RR /HR ajustés (IC à 95%)
						Exposés	Non-exposés			
Harrington et al.(2014) (47)	États-Unis	Cas-témoin	Étude Childhood Autism Risks from Genetics and the Environment (CHARGE), Une interview téléphonique standardisée menée avec la mère biologique de l'enfant (2003–2010)	966 paires mère-enfant	ISRS (Fluoxetine, paroxetine, sertraline, citalopram, and escitalopram	29/492	463/492	Durant la grossesse 1 <sup>er</sup> trimestre 2 <sup>e</sup> trimestre 3 <sup>e</sup> trimestre	Centre régional, année de naissance de l'enfant et lieu de naissance de la mère	Durant la grossesse : OR ajusté= 1,55 (0,59–4,08) 1 <sup>er</sup> trimestre : OR ajusté= 1,38 (0,48–4,01) 2 <sup>e</sup> trimestre : OR ajusté= 0,89 (0,24–3,24) 3 <sup>e</sup> trimestre=OR ajusté= 1,18 (0,35–4,02)

Auteurs Année de publication	Pays	Devis	Source de données	Taille de la population à l'étude	Classe ou Types d'AD	Taille d'échantillon/ nombre de cas		Fenêtre d'exposition	Ajustement pour des facteurs de confusions	OR ou RR /HR ajustés (IC à 95%)
						Exposés	Non-exposés			
										Dans une sous cohorte de femmes atteintes de dépression/anxiété : OR ajusté=1,86 (0,76–4,58)
Gidaya et al.(2014) (43)	Danemark	Cas-témoin	Registres nationaux (1996–2006) (Danish Civil Registration System, Danish National Hospital Register, Danish Psychiatric Central Register, Danish	57 365	ISRS (Fluoxétine, fluvoxamine, paroxétine, sertraline, citalopram, escitalopram)	76/5 215	5 139/5	Durant la grossesse 1 <sup>er</sup> trimestre 2 <sup>e</sup> trimestre 3 <sup>e</sup> trimestre	L'âge des parents, le sexe de l'enfant, l'histoire de la dépression maternelle, autre ISRS indications, et date de naissance de l'enfant (mois et année)	Durant la grossesse : OR ajusté= 1,8 (1,4–2,3) 1 <sup>er</sup> trimestre : OR ajusté= 2,0 (1,5–2,6) 2 <sup>e</sup> trimestre: OR ajusté= 2,1 (1,5–3,0)

Auteurs Année de publication	Pays	Devis	Source de données	Taille de la population à l'étude	Classe ou Types d'AD	Taille d'échantillon/ nombre de cas		Fenêtre d'exposition	Ajustement pour des facteurs de confusions	OR ou RR /HR ajustés (IC à 95%)
						Exposés	Non-exposés			
			Drug Prescription Register							3 <sup>e</sup> trimestre:OR ajusté= 2,5 (1,7–3,7)
Clement et al. (2015) (45)	États-Unis	Cas-témoin	Dossiers de santé électroniques (Partners HealthCare electronic health records (HER))	5 399	AD (Paroxétine, duloxétine, sertraline, escitalopram, fluoxétine, citalopram, fluvoxamine, venlafaxine, nefazodone, bupropion, mirtazapine	2,9% <sup>a</sup> /1 377	97,1% <sup>a</sup> /1 377	Durant la grossesse 1 <sup>er</sup> trimestre 2 <sup>e</sup> trimestre 3 <sup>e</sup> trimestre	Sexe, race / ethnique, année de naissance, type d'assurance, âge maternel et revenu médian tertile + trouble dépressif majeur maternel	Durant la grossesse : OR ajusté= 1,10 (0,70–1,70) 1 <sup>er</sup> trimestre: OR ajusté= 1,43 (0,85–2,38) 2 <sup>e</sup> trimestre: OR ajusté= 1,34 (0,77–2,27) 3 <sup>e</sup> trimestre: OR ajusté= 1,08 (0,61–1,88)

Auteurs Année de publication	Pays	Devis	Source de données	Taille de la population à l'étude	Classe ou Types d'AD	Taille d'échantillon/ nombre de cas		Fenêtre d'exposition	Ajustement pour des facteurs de confusions	OR ou RR /HR ajustés (IC à 95%)
						Exposés	Non-exposés			
Castro et al.(2016) (46)	États-Unis	Cas-témoin	Dossiers de santé électroniques ( <i>Partners HealthCare electronic health records</i> [HER])	4 650	AD	2,2% <sup>a</sup> /1 245	97,8% <sup>a</sup> /1 245	Durant la grossesse 1 <sup>er</sup> trimestre 2 <sup>e</sup> trimestre 3 <sup>e</sup> trimestre	Sexe, race / origine ethnique, année de naissance, assurance maternelle, revenu maternel, trouble dépressif majeur maternel, et des marqueurs pour la gravité de la maladie (nombre de visites psychopharmacologiques, visites de psychothérapie, AD dans l'année précédente, et des antécédents de troubles psychiatriques ou	Durant la grossesse : OR ajusté= 0,90 (0,50–1,54) 1 <sup>er</sup> trimestre : OR ajusté= 0,89 (0,40–1,78) 2 <sup>e</sup> trimestre: OR ajusté= 1,11 (0,50–2,26) 3 <sup>e</sup> trimestre: OR ajusté= 0,85 (0,38–1,74)



Auteurs Année de publication	Pays	Devis	Source de données	Taille de la population à l'étude	Classe ou Types d'AD	Taille d'échantillon/ nombre de cas		Fenêtre d'exposition	Ajustement pour des facteurs de confusions	OR ou RR /HR ajustés (IC à 95%)
						Exposés	Non-exposés			
									comorbidités	
Malm et al.(2016) (44)	Finlande	cohorte	Des registres nationaux (1996-2010)	67 754	ISRS (fluoxetine, citalopram, paroxetine, sertraline, fluvoxamine, escitalopram)	88/307 219/307		Durant la grossesse	Sexe; âge maternel; Statut socioéconomique; antécédents maternels d'autres diagnostics psychiatriques; dépression, droit à un remboursement spécial pour maladie chronique, naissance prématurée; unité de soins néonatales	HR ajusté=1,40 (1,02- 1,92)
Viktorin et al.(2017) (475)	Suède	cohorte	Registres administratifs	179 007	AD <sup>b</sup> (fluoxetine, citalopram, paroxetine,	77/1 641 1 564/1 641		Durant la grossesse	âge maternel et paternel, les médicaments psychotropes du	RR ajusté : 1,23 (0,96-1,57)

Auteurs Année de publication	Pays	Devis	Source de données	Taille de la population à l'étude	Classe ou Types d'AD	Taille d'échantillon/ nombre de cas		Fenêtre d'exposition	Ajustement pour des facteurs de confusions	OR ou RR /HR ajustés (IC à 95%)
						Exposés	Non-exposés			
			nationaux (2006-2007)		sertraline, fluvoxamine, escitalopram, clomipramine, amitriptyline, nortriptyline, duloxetine, mirtazapine)				père qui chevauchent la grossesse, les dispensations ponctuelles de médicaments psychotropes de la mère qui chevauchent la grossesse, tout diagnostic de trouble psychiatrique spécifique (dépression, les troubles anxieux, trouble de la consommation de substances, trouble bipolaire, trouble compulsif, trouble	

Auteurs Année de publication	Pays	Devis	Source de données	Taille de la population à l'étude	Classe ou Types d'AD	Taille d'échantillon/ nombre de cas		Fenêtre d'exposition	Ajustement pour des facteurs de confusions	OR ou RR /HR ajustés (IC à 95%)
						Exposés	Non-exposés			
									déficitaire de l'attention avec hyperactivité, trouble du spectre autistique, déficience intellectuelle), schizophrénie et autres troubles psychiatriques)	
Rai et al. (2017) (473)	Suède	cohorte	Cohorte de jeunes de Stockholm (Registres nationaux et régionaux des soins de santé, sociaux et administratifs) (2001-2011)	254 610	Tout AD	136/5 378	5 242/5 378	Durant la grossesse	Année de naissance; les troubles psychiatriques maternels diagnostiqués avant la naissance; les médicaments maternels utilisés pendant la	OR ajusté : 1,45 (1,13-1,85) Analyse de fratrie : OR ajusté= 1,36 (0,84-2,20)

Auteurs Année de publication	Pays	Devis	Source de données	Taille de la population à l'étude	Classe ou Types d'AD	Taille d'échantillon/ nombre de cas		Fenêtre d'exposition	Ajustement pour des facteurs de confusions	OR ou RR /HR ajustés (IC à 95%)
						Exposés	Non-exposés			
									grossesse; sexe; âge maternel; l'âge paternel; parité; éducation maternelle; revenu familial; pays de naissance maternelle	
Brown et al.(2017) (474)	Canada (Ontario)	cohorte	Bases de données administratives	35 906	ISRS ou SNRI	58/393	335/393	Durant la grossesse 1er trimestre 2 <sup>e</sup> et 3 <sup>e</sup> trimestres	500 variables utilisés pour l'ajustement par scores de propension	Durant la grossesse :HR ajusté= 1,61 (0,997-2,59)  1 <sup>er</sup> trimestre : HR ajusté= 1.24 (0,70-2,20)  2 <sup>e</sup> et 3 <sup>e</sup> trimestres : HR ajusté= 1,64 (0,99-2,71)

Auteurs Année de publication	Pays	Devis	Source de données	Taille de la population à l'étude	Classe ou Types d'AD	Taille d'échantillon/ nombre de cas		Fenêtre d'exposition	Ajustement pour des facteurs de confusions	OR ou RR /HR ajustés (IC à 95%)
						Exposés	Non-exposés			
Sujan et al.(2017) (125)	Suède	Cohorte	Registres suédois: The Multi-Generation Register; the Prescribed Drug Register; the Medical Birth Register; the National Patient Register; the National Crime Register; the Swedish Register of Education	1 580 629	Tout AD ISRS	299/14 617	14 318/14 617	Durant le 1 <sup>er</sup> trimestre de grossesse	parité, année de naissance et pays de naissance maternel et paternel, âge de procréation, niveau de scolarité le plus élevé, antécédents de condamnations pénales, antécédents de problèmes psychiatriques graves et antécédents de tentatives de suicide	Tout AD : HR ajusté= 1,64 (1,46-1,83) Analyse de fratrie : HR ajusté=0,83 (0,62-1,13) ISRS : HR ajusté= 1,66 (1,46-1,89) Analyse de fratrie : HR ajusté= 0,81 (0,58-1,14)

**Légende.** AD : antidépresseurs, ISRS : inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine, IRSN : inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline.

## **2.4 Association entre l'utilisation des AD in utéro et le risque de TDAH chez l'enfant**

Notre recherche documentaire a permis d'identifier 8 études (3 études cas-témoins (40, 45, 46) et 5 études de cohortes (41, 44, 125, 482, 483)) examinant l'association entre l'exposition prénatale aux AD et le risque de TDAH chez l'enfant et utilisant des données provenant des bases de données administratives. Le Tableau 3 présente un sommaire de toutes ces études. L'étude de Boukhris et coll. (483) incluse dans la présente thèse, ne figure pas au tableau 3. Les données disponibles sur l'association entre l'utilisation des AD durant la grossesse et l'augmentation du risque d'avoir un enfant atteint du TDAH sont conflictuelles. Bien que la plupart des études (40, 41, 44, 45, 483, 484) ont rapporté une augmentation du risque de TDAH chez les enfants exposés aux AD durant la grossesse en comparaison à ceux non-exposés durant la grossesse, dans des analyses de fratrie (comparaison entre les frères et sœurs) ou en utilisant un groupe contrôle d'enfants exposés aux troubles psychiatriques maternelles et non exposés aux AD, les auteurs ont constaté l'absence d'une association statistiquement significative entre le risque du TDAH et l'exposition prénatale aux AD(41, 44, 125), suggérant que cette relation observée peut être expliquée par l'existence d'un biais de confusion par indication ou par d'autres facteurs de confusion environnementaux et génétiques non mesurés. En outre, seulement 3 études (40, 482, 483) ont restreint la population à l'étude aux enfants âgés d'au moins 5 ans, tandis que les autres n'ont pas exclu les enfants âgés de moins de 5 ans. Par conséquent, étant donné que le TDAH est généralement diagnostiqué cliniquement après l'âge de 5 ans, des études antérieures ont peut-être utilisé des échantillons non représentatifs en raison du grand nombre d'enfants âgés de moins de 5 ans, conduisant à une sous-estimation du risque

réel. Afin de concilier cette divergence des résultats, dans une première méta-analyse incluant des études de cohortes incluant l'étude de Boukhris et coll. (483), Jiang et coll. (485) avait montré une augmentation statistiquement significative de 34% du risque du TDAH associée à la prise d'AD pendant la grossesse comparé à la non-prise de ce médicament (HR groupé=1,34, IC à 95% 1,14-1,57; 6 études). Cependant, en incluant seulement deux études, les auteurs ont rapporté l'absence d'une association statistiquement significative lorsque le groupe de référence était les enfants nés des mères souffrant de troubles psychiatriques et non traitées par les AD pendant la grossesse (HR groupé=0,96, IC à 95% 0,76-1,12), suggérant qu'un biais de confusion par indication pourrait expliquer en partie les résultats observés. Depuis, 2 autres méta-analyses et une revue systématique ont été publiées. Morales et coll. (481), incluant 7 études (n=2 765 723 enfants et 52 313 cas de TDAH) ont montré des résultats similaires à la méta-analyse antérieure (RR groupé=1,38, IC à 95% 1,13-1,69). De plus, aucune association positive n'a été trouvée en restreignant les analyses aux études utilisant des analyses de fratrie (RR groupé=0,88, IC à 95% CI 0,70-1,11 ; 3 études incluses) ou un groupe de contrôle exposé aux antécédents des troubles psychiatriques maternels et non exposés aux AD (RR groupé=0,98, IC à 95% CI 0,77-1,24). Pareillement, dans une autre méta-analyse incluant les mêmes 7 études incluses dans la méta-analyse de Morales et coll.(481) et l'étude de Boukhris et coll.(483) comportant 2 886 502 enfants, Man et coll.(484) ont rapporté que les enfants exposés aux AD pendant la grossesse avaient 39% plus de risque d'avoir un TDAH lorsque comparés aux enfants non-exposés aux AD pendant la grossesse (RR groupé=1,39, IC à 95% 1,21-1,61), tandis qu'aucune augmentation statistiquement significative du risque de TDAH associée à l'exposition prénatale aux AD n'était observée parmi les trois études effectuant des analyses de fratrie (RR groupé=0,94, IC à 95% 0,75-1,16), appuyant ainsi les conclusions des études

antérieures, c'est à dire qu'on ne peut pas exclure un biais de confusion par indication ou par d'autres facteurs de confusion potentiels non-mesurés. Récemment, une revue systématique s'intéressant aussi au lien entre la prise d'AD pendant la grossesse et le risque de TDAH chez l'enfant a suggéré qu'il y avait des preuves scientifiques postulant une association entre l'utilisation d'AD pendant la grossesse et l'augmentation du risque de TDAH chez les enfants avec des estimés variant de 1,2 et 1,6 (486). En outre, les résultats de cette revue suggèrent, comme les autres publications antérieures, que l'anxiété maternelle sous-jacente ou les troubles dépressifs pouvaient expliquer en partie cette association positive observée.



**Tableau 4.** Sommaire des études examinant l'association entre l'utilisation des AD in utero et le risque de TDAH chez l'enfant.

Auteurs Année de publication	Pays	Devis	Source de données	Taille de la population à l'étude	Classe ou Types d'AD	Taille d'échantillon/ nombre de cas		Fenêtre d'exposition	Ajustement pour des facteurs de confusions	OR ou RR/HR ajustés (IC à 95%)
						Exposés	Non-exposés			
Figuroa et coll. (2010) (40)	États-Unis	Cas-témoin	Bases de données (MarketScan, USA (1997–2006))	38 572	ISRS Bupropion Autres ((tricycliques, tetracycliques, mirtazapine, et venlafaxine	29/431	402/431	Durant la grossesse 1 <sup>er</sup> trimestre 2 <sup>e</sup> trimestre 3 <sup>e</sup> trimestre	Âge maternel, sexe de l'enfant, zone métropolitaine/urbaine/rurale, année de naissance, âge à la dernière demande et à la fin de l'admissibilité, diagnostics maternels et paternels de troubles	Durant la grossesse : ISRS : OR ajusté= 0,91 (0,51-1,60) Bupropion : OR ajusté= 3,63 (1,20-11,04) Autres AD : OR ajusté= 0,65 (0,09-4,79)

Auteurs Année de publication	Pays	Devis	Source de données	Taille de la population à l'étude	Classe ou Types d'AD	Taille d'échantillon/ nombre de cas		Fenêtre d'exposition	Ajustement pour des facteurs de confusions	OR ou RR/HR ajustés (IC à 95%)
						Exposés	Non-exposés			
									mentaux, présence ou l'absence de visites liées à la santé mentale par période de temps, utilisation d'autres psychotropes pendant la grossesse, complications périnatales	
Laugesen et	Danemark	cohorte	Registres médicaux nationaux	877 778	AD (ISRS, SNRI, ATC et autres)	Nombre totale avec TDAH 12 841 <sup>a</sup> 79/349 <sup>b</sup> ...270/349 <sup>b</sup>		Durant la grossesse 1 <sup>er</sup> trimestre	Sexe de l'enfant, temps calendaire à la naissance, ordre	Durant la grossesse : AD :

Auteurs Année de publication	Pays	Devis	Source de données	Taille de la population à l'étude	Classe ou Types d'AD	Taille d'échantillon/ nombre de cas		Fenêtre d'exposition	Ajustement pour des facteurs de confusions	OR ou RR/HR ajustés (IC à 95%)
						Exposés	Non-exposés			
coll.(2013) (41)			(1996–2009)					2 <sup>e</sup> trimestre 3 <sup>e</sup> trimestre	de naissance, âge maternel à la naissance, statut tabagique maternel, diagnostics psychiatriques maternels, diagnostics psychiatriques paternels, maladies maternelles pendant la grossesse (infections, épilepsie) et médicaments	HR ajusté=1,2 (1,1 -1,4) ISRS : HR ajusté=1,2 (1,0 - 1,5) SNRI : HR ajusté=1,0 (0,4 -2,5) ATC: HR ajusté=1,1 (0,6 - 2,0) Deuxième trimestre :

Auteurs Année de publication	Pays	Devis	Source de données	Taille de la population à l'étude	Classe ou Types d'AD	Taille d'échantillon/ nombre de cas		Fenêtre d'exposition	Ajustement pour des facteurs de confusions	OR ou RR/HR ajustés (IC à 95%)
						Exposés	Non-exposés			
									maternels (anxiolytiques / hypnotiques / sédatifs) pendant la grossesse	HR ajusté= 1,5 (0,9- 2,4) Analyse de fratrie : OR ajusté=0,7 (0,4 -1,4)
Clements et coll. (2015)(45)	États-Unis	Cas-témoins	Dossiers de santé électroniques (Partners HealthCare electronic health records (HER))	7 874	AD (Paroxétine, duloxétine, sertraline, escitalopram, fluoxétine, citalopram, fluvoxamine, venlafaxine, nefazodone,	1.3% <sup>a</sup>	98.7% <sup>a</sup> /2 243	Durant la grossesse 1 <sup>er</sup> trimestre 2 <sup>e</sup> trimestre 3 <sup>e</sup> trimestre	Sexe, race, année de naissance, type d'assurance, âge maternel, revenu familiale, antécédents de dépression maternelle,	Durant la grossesse : OR ajusté=1,81 (1,22-2,70)

Auteurs Année de publication	Pays	Devis	Source de données	Taille de la population à l'étude	Classe ou Types d'AD	Taille d'échantillon/ nombre de cas		Fenêtre d'exposition	Ajustement pour des facteurs de confusions	OR ou RR/HR ajustés (IC à 95%)
						Exposés	Non-exposés			
					bupropion, mirtazapine				prématurité, race /ethnicité <sup>c</sup>	
Castro et coll. (2016) (46)	États-Unis	Cas-témoins	Dossiers de santé électroniques (Partners HealthCare electronic health records (HER))	5 498	AD	1.7% <sup>a</sup> 98.3% <sup>a</sup> /1701		Durant la grossesse 1 <sup>er</sup> trimestre Deuxième trimestre 3eme trimestre	sexe, race, année de naissance, type d'assurance, âge maternel, revenu familiale, antécédents de dépression maternelle, prématurité, race /ethnicité	OR ajusté= 0,97 (0,53-1,69)

Auteurs Année de publication	Pays	Devis	Source de données	Taille de la population à l'étude	Classe ou Types d'AD	Taille d'échantillon/ nombre de cas		Fenêtre d'exposition	Ajustement pour des facteurs de confusions	OR ou RR/HR ajustés (IC à 95%)
						Exposés	Non-exposés			
Malm et coll. (2016) (44)	Finlande	cohorte	Registres nationaux (1996-2010)	64 754	ISRS (fluoxétine, citalopram, paroxétine, sertraline, fluvoxamine, escitalopram)	160/514	354/514	Durant la grossesse	Sexe; âge maternel; Statut socioéconomique; antécédents maternels d'autres diagnostics psychiatriques; dépression, droit à un remboursement spécial pour maladie chronique, tabagisme durant la grossesse naissance; unité	ISRS vs. non exposés: HR ajusté=1,66 (1,27-2,16) ISRS vs. trouble psychiatrique et non exposés aux ISRS: HR ajusté=0,98 (0,77-1,24)

Auteurs Année de publication	Pays	Devis	Source de données	Taille de la population à l'étude	Classe ou Types d'AD	Taille d'échantillon/ nombre de cas		Fenêtre d'exposition	Ajustement pour des facteurs de confusions	OR ou RR/HR ajustés (IC à 95%)
						Exposés	Non-exposés			
									de soins néonataux Mort parentale	
Man et coll. (2017) (482)	Japon	cohorte	Bases de données (Electronic health record of the Clinical Data Analysis and Reporting System (CDARS) (2001-2009)	190 618	AD (ISRS et non-ISRS)	74/5 638 5 564/5 638	Durant la grossesse 1 <sup>er</sup> trimestre Deuxième trimestre 3eme trimestre	Âge maternel à l'accouchement, sexe du nourrisson, année de naissance, hôpital de naissance, parité, état de santé maternel sous-jacent avant l'accouchement (diabète)	Durant la grossesse : AD : OR ajusté= 1,39 (1,07 -1,82) 1 <sup>er</sup> trimestre : OR ajusté= 1,43 (1,05 – 1,95) Deuxième trimestre :	

Auteurs Année de publication	Pays	Devis	Source de données	Taille de la population à l'étude	Classe ou Types d'AD	Taille d'échantillon/ nombre de cas		Fenêtre d'exposition	Ajustement pour des facteurs de confusions	OR ou RR/HR ajustés (IC à 95%)
						Exposés	Non-exposés			
									préexistant, épilepsie, diabète gestationnel, troubles psychiatriques, hypertension), utilisation d'autres psychotropes, statut socioéconomique	OR ajusté= 1,50 (1,08 - 2,09) Troisième trimestre : OR ajusté= 1,43 (1,03 - 1,98)
Sujan et coll.(2017) (125)	Suède	cohorte	Jumelage de plusieurs	1 580 629	Tout AD	613 924	32 311/32	1 <sup>er</sup> trimestre	Parité, année de naissance, pays de naissance	AD :



Auteurs Année de publication	Pays	Devis	Source de données	Taille de la population à l'étude	Classe ou Types d'AD	Taille d'échantillon/ nombre de cas		Fenêtre d'exposition	Ajustement pour des facteurs de confusions	OR ou RR/HR ajustés (IC à 95%)
						Exposés	Non-exposés			
			registres (the Multi-Generation Register, the Prescribed Drug Register, the Medical Birth Register, the National Patient Register, the National						maternel et paternel, âge maternel, niveau de scolarité le plus élevé, antécédents de condamnations pénales, antécédents de problèmes psychiatriques graves, et antécédents de tentatives de suicide.	HR ajusté=1,58 (1,46-1,71) ISRS : HR ajusté=1,60 (1,47-1,75) Analyse de comparaison entre frère et sœurs: AD: HR ajusté=1,0 (0,8-1,3)

Auteurs Année de publication	Pays	Devis	Source de données	Taille de la population à l'étude	Classe ou Types d'AD	Taille d'échantillon/ nombre de cas		Fenêtre d'exposition	Ajustement pour des facteurs de confusions	OR ou RR/HR ajustés (IC à 95%)
						Exposés	Non-exposés			
			Crime Register, the Education Register)							ISRS : HR ajusté=0,94 (0,73-1,22)

## **Chapitre 3. Objectifs du programme de recherche**

Les objectifs des 4 articles inclus dans cette thèse sont présentés ci-dessous.

### **3.1 Premier volet : Axe de recherche 1 – Utilisation d’AD durant la grossesse et le risque du développement de TSA chez l’enfant**

**3.1.1 Article 1: *Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Use during Pregnancy and the Risk of Autism Spectrum Disorders: A Review. J Pediatr Genet. 2015;4(2):84-93.***

Notre objectif dans cette revue est d’examiner les études publiées sur la question de recherche portant sur un lien entre le TSA chez les enfants et l'exposition prénatale aux AD, en particulier les ISRS.

**3.1.2 Article 2: *Antidepressant Use During Pregnancy and the Risk of Autism Spectrum Disorder in Children. JAMA Pediatr. 2016;170(2):117-124.***

**Objectif primaire :** Quantifier l’association entre l’utilisation d’AD pendant la grossesse et le risque de TSA chez l’enfant en fonction des différents trimestres et en tenant compte de plusieurs confondants, incluant la dépression maternelle.

**Objectifs secondaires :** Nous nous sommes intéressés à examiner l’association entre l’utilisation des différentes classes d’AD pendant la grossesse et le risque de TSA chez l’enfant.

## **3.2 Deuxième volet : Axe de recherche 2 – Prévalence, Portrait et déterminants d’usage des médicaments pour le TDAH chez les enfants.**

### **3.2.1 Article 3: *Prevalence and determinants of ADHD medication use in Quebec children between 2001 and 2015. Under revision à Birth Defects. Teratology***

#### **Objectifs primaires :**

1. Décrire les tendances de la prévalence de l’utilisation des médicaments pour TDAH à travers le temps chez les enfants âgés de 17 ans et moins au Québec.
2. Déterminer les caractéristiques de dosage et de changement de classes chez les utilisateurs de médicaments pour le TDAH.
3. Identifier les déterminants d’utilisation de médicaments pour le TDAH chez les enfants.

## **3.3 Troisième volet : Axe de recherche 3– Utilisation d’AD durant la grossesse et le risque du développement de TDAH chez l’enfant.**

### **3.3.1 Article 4: *Antidepressant Use in Pregnancy and the Risk of Attention Deficit with or without Hyperactivity Disorder in Children. Paediatr Perinat Epidemiol. 2017;31(4):363-373.***

**Objectif primaire :** Notre principal objectif dans cette troisième étude est d’évaluer l’impact de l’exposition aux AD pendant la grossesse sur le risque de TDAH chez l’enfant en prenant en considération le trimestre d’exposition et plusieurs facteurs de confusion, y compris l’indication pour laquelle ce médicament est prescrit.

**Objectif secondaire :** Évaluer l’association entre l’utilisation des classes d’AD durant la grossesse et le risque de TDAH.

## **Chapitre 4. Méthodologie**

Le chapitre Méthodologie comprend quatre parties principales. La première partie décrit la question de recherche, la sélection des études stratégiques de recherche de la littérature, l'extraction des données et les analyses statistiques de l'article 1 de l'axe de recherche 1. La deuxième partie décrit la source de données utilisées dans l'article 2 de l'axe de recherche 1, et de Les axes de recherche 2 et 3. Dans la troisième partie, nous présentons la méthodologie de l'axe de recherche 2, notamment la population à l'étude, la prévalence d'utilisation des médicaments pour TDAH, dosage et changements de médicaments pour TDAH, et déterminants d'utilisation des médicaments pour TDAH chez l'enfant et les analyses statistiques. Dans la quatrième partie nous décrivons les différentes populations à l'étude, les devis de recherche utilisés, les issues, les variables potentiellement confondantes, les analyses statistiques, les considérations éthiques pour l'axe de recherche 1 (article 2) et l'axe de recherche 3 (article 4).

### **4.1 Méthodologie de l'article 1 de l'axe de recherche 1**

#### **4.1.1 Définition de la question de recherche :**

Dans cet article, selon les lignes directrices PRISMA (de l'anglais *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) (487), nous avons réalisé une revue systématique des études portant sur la question de recherche suivante : l'association entre l'utilisation des AD pendant la grossesse, en particulier les ISRS, et le risque de TSA chez l'enfant. Pour ce faire, notre définition de la question de recherche consistait principalement à utiliser le modèle PICOS (488). Ce modèle permet de bien formuler la question de recherche et

de faire ressortir les mots clés indispensables à la recherche documentaire. Chaque lettre de ce modèle désigne une explication particulière de notre question de recherche :

Le P (« Population ») désigne la population concernée ; ici, les enfants.

Le I (« intervention ») désigne l'intervention d'intérêt à évaluer ; ici, l'exposition prénatale aux AD.

Le C (« control ») évoque le groupe contrôle auquel on compare notre intervention d'intérêt. Dans cette revue, le groupe comparateur était les enfants non-exposés aux AD *in utero*.

Le O (« outcome ») désigne l'issue d'intérêt ; ici, le TSA.

Le S (« study design ») désigne les devis de recherche utilisés. Vu que les essais cliniques randomisés (ECR) ne sont pas disponibles pour la population des femmes enceintes pour des raisons éthiques et pratiques, les études observationnelles, notamment les études de cohortes et les études cas-témoins, représentaient les devis recherchés.

#### **4.1.2 Critères d'admissibilité des études**

La sélection des études était basée sur des critères d'admissibilité des études. Par conséquent, toutes les études observationnelles (cas-témoins, cohortes et cas témoins intra-cohortes) publiées en anglais ou en français entre le 1<sup>er</sup> janvier 2007 et le 31 décembre 2015 rapportant des données sur l'exposition aux AD pendant la grossesse et les TSA chez l'enfant ont été incluses dans cette revue. D'autre part, les études transversales, les rapports de cas et les littératures grises ont été exclues.

### **4.1.3 Stratégie de recherche**

Nous avons réalisé une stratégie de recherche à partir de la plateforme OvidSP en utilisant les bases de données (BD) EMBASE et MEDLINE. La stratégie de recherche utilisée dans les BD par l'intermédiaire de plusieurs mots-clés était :

1. antidepressant.mp. or exp antidepressant agent/

2. SSRI.mp. or exp serotonin uptake inhibitor/

3. paroxetine.mp. or exp paroxetine/

4. 1 or 2 or 3

5. autism spectrum disorder.mp. or exp autism/

6. autism.mp. or exp autism/

7. exp autism/ or pervasive disorder.mp.

8. 5 or 6 or 7

9. 4 and 8

10. limit 9 to (full text and abstracts and human and (english or french) and yr="2007 - 2015").

### **4.1.4 Sélection des études**

Après l'exécution de la stratégie de la recherche, les études répondant aux critères d'admissibilité ont été sélectionnées par deux réviseurs indépendants (Takoua Boukhris et Anick Bérard). Les désaccords sur les données recueillies ont été résolus par consensus. Toutes les étapes de la procédure de sélection des études ont été présentées dans un diagramme de flux

(« Flow chart ») (Annexe 2). En totalité, 1 533 études ont été identifiées à partir des BD électroniques EMBASE et MEDLINE. Premièrement, après avoir exclu les doublons (n=28) et 1 494 articles suite à la révision des titres et des résumés, 11 études ont été jugées pertinentes incluant l'étude de Boukhris et coll. (469) pour cette revue de littérature narrative. Pour finir, 7 études éligibles ont été sélectionnées après avoir retiré 4 études dont 3 ne rapportaient pas clairement l'issue d'intérêt

#### **4.1.5 Extraction des données**

L'extraction des données rapportées dans cette revue narrative a été réalisée par deux reviseurs indépendants (Takoua Boukhris et Anick Bérard) en utilisant un formulaire standardisé. Ce dernier comportait plusieurs sections, notamment : le nom du premier auteur de l'étude, l'année de publication, le devis de l'étude, le nombre de la population à l'étude, la définition de l'exposition, le risque de TSA dans le groupe exposé, les risques relatifs/rapport des cotes ainsi que les intervalles de confiance. En outre, nous avons présenté les résultats des études selon l'exposition d'intérêt, soit pour tous les AD et pour les ISRS, sous une forme graphique, notamment « Forest plot » comprenant les études incluses dans la revue avec leur mesure du risque (RR/OR/HR) et leurs IC à 95 %.

#### **4.1.6 Évaluation de la qualité des études**

La qualité des études observationnelles a été évaluée à l'aide de l'outil développé par Downs et Black à cet effet («Downs & Black, 1998 », version modifiée)(489). Cet outil comporte 27 items permettant d'évaluer aussi bien les études randomisées que les études non



randomisées, à l'aide d'une cote maximale accordée de 32 points. Les items abordent la qualité de la publication, sa validité externe et interne (biais, facteurs confondants) ainsi que la puissance statistique de l'étude. Dans la version modifiée (490), l'item 27 portant sur la puissance statistique a été simplifié pour accorder une cote maximale de 1, au lieu de 5, en fonction de la conduite ou non d'une analyse de puissance statistique dans l'étude. Ainsi, en se basant sur les scores de Downs et Black, la qualité des études a été classée : excellente (score : 26 à 28), bonne (score : 20 à 25), modérée (score : 15 à 19), ou pauvre (score : inférieur ou égal à 14)

#### **4.1.7 Analyses statistiques**

La revue systématique inclut 7 études évaluant l'association entre la prise d'AD pendant la grossesse et le risque de TSA (Figure 1 dans Annexe 2). Bien que nous ayons effectué des analyses statistiques afin de calculer l'estimé regroupé et son IC à 95 % en stratifiant des études en fonction de l'exposition aux AD (tous les AD vs les ISRS) (Annexe 3), ces résultats n'ont pas été inclus dans cet article publié vu que le journal préférait publier nos résultats sous forme d'une revue narrative. Dans la méta-analyse examinant l'association entre l'exposition à tous les AD et le risque de TSA, cinq études ont été incluses. En ce qui concerne, la méta-analyse portant sur l'association entre l'exposition aux ISRS et le risque de TSA, six études ont été incluses. Les analyses statistiques consistaient à utiliser un modèle à effet aléatoire (*DerSimonian and Laird random effect model*) pour calculer l'estimé regroupé et son IC à 95 %. Le modèle à effet aléatoire permet de prendre en compte l'hétérogénéité entre les études en assumant l'existence des différences potentielles entre les études dans le calcul de l'estimé regroupé (491). Dans une étude cas-témoin traditionnelle, puisque les témoins sont

sélectionnés à la fin de l'étude à partir des sujets considérés non-cas qui n'ont pas développé l'issue d'intérêt pendant la période d'étude (« cumulative sampling »), un rapport de cote peut s'interpréter comme un ratio de risque (RR) que dans la mesure où le risque de base de l'issue soit faible (risque de base < 10%)(492). Dans notre étude, le risque de base de l'issue d'intérêt, TSA, est très faible (1%), et ainsi l'OR peut s'interpréter comme RR. Concernant une étude cas-témoins intra-cohorte, les personnes non-cas sont sélectionnées au moment où un cas survient, et un témoin peut être un cas plus tard au cours de la période d'étude (« risk sampling »). Par conséquent, un rapport de cotes peut s'interpréter comme un ratio de taux (RR) indépendamment du fait que l'issue d'intérêt soit rare, ce qui est le cas dans l'étude cas-témoins.(492)

## **4.2 Source de données utilisées dans l'article 2 de l'axe de recherche 1 et les axes de recherche 2 et 3**

La source des données utilisées pour effectuer les trois études est la CGQ qui est mise en place grâce au croisement de quatre bases de données administratives : de la RAMQ, de la Maintenance et exploitation des données pour l'étude de la clientèle hospitalière (MED-ÉCHO), de l'Institut de la statistique du Québec (ISQ) et du Ministère de l'Éducation, des Loisirs et des Sports (MELS) du Québec (103). La CGQ est une cohorte populationnelle fournissant des informations collectées prospectivement sur toutes les grossesses du Québec entre janvier 1997 et septembre 2009 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 de la gestation et pendant toute la durée de la grossesse. De plus, les données sur les mères et les enfants après la grossesse sont également recueillies. Une mise à jour de la CGQ a récemment été effectuée

en 2017 pour inclure les données médicales, pharmaceutiques et hospitalières sur les nouvelles grossesses, ainsi que les données de suivi pour la mère et les enfants de 2010 à 2015. La CGQ a été largement utilisée dans le passé dans de multiples études pharmacoépidémiologiques (493-497).

#### **4.2.1 La RAMQ**

La RAMQ, instituée en 1969, permet d'administrer le régime public d'assurance maladie à l'ensemble des Québécois (8 millions) et une couverture pharmaceutique à environ 3,6 millions de personnes (498) (approximativement à 43% des résidents du Québec), notamment les personnes âgées de 65 ans et plus, aux prestataires d'une aide financière de dernier recours et à leurs enfants, ainsi que les personnes ne disposant pas d'un programme privé d'assurance (assurance collective ou régime d'avantages sociaux). Il est estimé qu'environ 36% des femmes âgées de 15 à 45 ans bénéficient de l'assurance sur les médicaments de la RAMQ (497). Cette base de données utilisée dans le cadre des études présentées dans la présente thèse comprend trois fichiers: 1) le fichier démographique, 2) le fichier des médicaments prescrits et 3) le fichier des services médicaux.

Le fichier démographique de la BD de la RAMQ contient de l'information sur l'âge, le sexe, le lieu de résidence (code postal), la date du décès et les dates de couverture par le régime d'assurance aux médicaments.

Le fichier pharmaceutique comprend principalement des informations sur tous les médicaments prescrits et remplis, le médecin prescripteur, la pharmacie où l'ordonnance a été servie, le nom du médicament, le dosage, la formulation, la quantité dispensée, la date et la durée de la prescription pour les personnes assurées par la RAMQ. Les médicaments prescrits à

l'hôpital ne sont pas pris en compte dans ce fichier. Les données du fichier des médicaments prescrits de la RAMQ ont été validées et jugées très fiables.(499)

Le fichier des services médicaux englobe les informations relatives aux services des soins médicaux, incluant la classe et les caractéristiques du professionnel qui a rendu le service médical (classe et spécialité, année et lieu de graduation), le code d'acte, la date de service, le code diagnostic selon les codes de la neuvième révision de la classification internationale des maladies (CIM-9), le type d'établissement dans lequel le service a été réalisé et les procédures thérapeutiques qui ont été prodiguées.

#### **4.2.2 La BD de MED-ÉCHO**

La BD de MED-ÉCHO contient des informations concernant toutes les hospitalisations de courte durée dans les centres hospitaliers du Québec. En effet, cette BD fournit des données sur la durée du séjour, la date d'admission et la date de sortie de l'hôpital, le type d'hôpital où le patient a été admis, les services reçus durant le séjour hospitalier, et les codes diagnostics (diagnostic principal et secondaire) selon CIM-9 et CIM-10 (à partir de 2006). Les codes diagnostics médicaux enregistrés dans cette BD ont été validés (500). D'autre part, la BD MED-ÉCHO comprend des informations sur l'âge gestationnel, le poids à la naissance et le type de naissance (simple ou multiple). L'âge gestationnel a été calculé à partir du premier jour de la dernière date de la période menstruelle jusqu'à la fin de la grossesse et validé par une échographie. Med-Echo est la première BD administrative à fournir l'âge gestationnel exact à la fin de la grossesse, ce qui constitue un élément essentiel pour déterminer le moment d'exposition

aux médicaments pour les études évaluant l'impact de l'utilisation des médicaments pendant la période gestationnelle sur la santé de la mère et de l'enfant (103).

### **4.2.3 Le fichier de l'ISQ**

Le fichier des événements démographiques de l'ISQ comporte les informations démographiques sur la mère, le père (la date et lieu de naissance, et le lieu de résidence) et leurs enfants. Également, le fichier de l'ISQ fournit des informations sur le poids à la naissance et l'âge gestationnel pour les naissances vivantes et les mortinaissances. Les données sur l'âge de gestation et le poids à la naissance de l'enfant ont déjà été montrées valides et précises en les comparant avec des données obtenues dans les dossiers médicaux, considérés étalon-or (501).

### **4.2.4 La base de données du MELS**

La base de données du MELS comprend des informations relatives à l'utilisation de services spécialisés au niveau de l'école primaire, comme par exemple l'orthophoniste ou le psychoéducateur (103).

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

La CGQ a été constitué par le jumelage des bases de données de la RAMQ et MED-ÉCHO par l'intermédiaire d'un code crypté unique identifiant le patient. Le jumelage des bases de données de la RAMQ, ISQ et MELS a été effectué par les noms, prénoms et la date de

naissance de la mère et de l'enfant (103). Le lien des données mère-enfant 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.

Étant donné que des données concernant les habitudes de vie de la mère (par exemple, la consommation d'alcool et le tabagisme), l'origine ethnique, l'indice de masse corporelle, et l'usage des médicaments sans ordonnance, des plantes médicinales et de l'acide folique ne sont pas disponibles dans les BD administratives, un auto-questionnaire a été effectué auprès de 8 505 femmes sélectionnées aléatoirement parmi toutes les grossesses ayant abouti à des accouchements de naissances vivantes entre janvier 1998 et décembre 2003 afin de collecter les informations manquantes mentionnées ci-dessus dans les BD. Ainsi toutes les données colligées par l'auto-questionnaire ont été jumelées avec la CGQ à l'aide d'un numéro d'identification unique crypté (103).

## **4.3 Méthodologie de l'axe de recherche 2 (article 3)**

### **4.3.1 Devis de l'étude**

Pour cette question de recherche, nous avons utilisé un devis d'étude observationnelle descriptive populationnelle en utilisant la CGQ de Québec.

### **4.3.2 La population à l'étude**

En utilisant la CGQ, on a considéré tous les enfants nés singletons identifiés dans la CGQ entre le 1<sup>er</sup> janvier 1998 et le 31 décembre 2015 ont été inclus dans cette. Étant donné que les enfants atteints de TSA ont souvent une forme de TDAH (502, 503) et peuvent recevoir une prescription de médicaments contre le TDAH pour traiter ou atténuer les symptômes de l'inattention et d'hyperactivité (504, 505), les enfants ayant eu un diagnostic de TSA ont été exclus pour accroître la validité de nos résultats.

### **4.3.3 Définition de l'utilisation des médicaments pour TDAH**

En utilisant la CGQ, nous avons identifié toutes les ordonnances de médicaments remplis pour le TDAH à partir la BD de la RAMQ en utilisant les codes du Système de classification anatomique thérapeutique chimique (Annexe 4). Les enfants étaient considérés comme des utilisateurs de médicaments pour le TDAH s'ils avaient au moins une prescription remplie de médicaments pour le TDAH.

Les classes suivantes de TDAH ont été considérées : psychostimulant (méthylphénidate, sels mixtes d'amphétamine, lisdexamfétamine et dexamphétamine) et non psychostimulant (atomoxétine, guanfacine). Les non-psychostimulants sont inscrits à la section des médicaments d'exception de la liste de médicaments dans la RAMQ. Bien que la clonidine ne soit pas officiellement approuvée par Santé Canada pour traiter le TDAH chez les enfants et que les médecins la prescrivent comme étant « non indiquée » pour le traitement des enfants atteints du TDAH (464, 506, 507), la clonidine a été considérée comme un médicament non psychostimulant pour le TDAH.

#### **4.3.4 La prévalence d'utilisation des médicaments pour le TDAH**

La prévalence générale de l'utilisation de tous les médicaments de TDAH a été calculé pendant toute la période de l'étude entre 2001 et 2015 indépendamment de la présence d'un diagnostic du TDAH en divisant le nombre total d'enfants recevant au moins une prescription remplie de médicaments pour le TDAH par le nombre total d'enfants présents dans la période d'étude. La prévalence d'utilisation de médicaments pour le TDAH a été exprimée en nombre d'enfants exposés pour 1000 enfants. On n'a pas évalué la prévalence d'utilisation des médicaments spécifiques au TDAH entre 1998 et 2000 car il est peu probable d'avoir de données de prescriptions compte tenu que l'âge moyen de diagnostic de TDAH est 6 ans.

La prévalence annuelle de l'utilisation des médicaments spécifiques au TDAH a été calculée entre 2001 et 2015 en faisant la somme du nombre d'enfant utilisateur du médicament spécifique au TDAH, divisé par le nombre total d'enfant au cours de la même année correspondante.

Ensuite, la prévalence annuelle de l'utilisation de ces médicaments a été examinée par sexe et différents types de médicaments, permettant de décrire plus spécifiquement le portrait de l'utilisation de ces médicaments chez les enfants. Concernant la prévalence d'utilisation de médicament pour le TDAH selon le type de médicaments, le numérateur correspond au nombre d'enfants avec au moins une prescription remplie d'un type donné de médicaments pour le TDAH au cours d'une année donnée, alors que le dénominateur correspond au nombre total d'enfant présents dans cette année.



#### 4.3.5 La prévalence du diagnostic de TDAH

Un enfant est considéré atteint de TDAH s'il a eu au moins un diagnostic de TDAH durant la période d'étude en utilisant les codes diagnostic CIM-9 et CIM-10 enregistrés dans le fichier des services médicaux de RAMQ. La prévalence annuelle de diagnostic de TDAH a été calculée de 2000 à 2015 en faisant la somme du nombre d'enfants atteints de TDAH, divisé par le nombre total d'enfants au cours de la même année civile.

#### 4.3.6 Dosage et changements de médicaments pour le TDAH

Nous avons examiné les caractéristiques des dosages et des changements de médicaments de TDAH parmi une les enfants ayant reçu un diagnostic de TDAH (CIM-9 et CIM-10), puisque selon les lignes directrices canadiennes pour le TDAH, ou le *Canadian Attention Deficit Disorder Resource Alliance (CADDRA)* (508, 509), les recommandations de doses des médicaments de TDAH sont destinées aux enfants diagnostiqués avec un TDAH. En outre, nous avons seulement considéré, en premier lieu, les prescriptions reçues à partir de l'âge de 6 ans puisque les traitements pharmacologiques sont approuvés pour les enfants âgés de 6 ans et plus selon les lignes directrices pour le traitement du TDAH.

Parmi les enfants traités par des médicaments pour le TDAH, pour chaque prescription de médication de TDAH identifiée dans la CGQ, nous avons calculé la dose quotidienne moyenne en multipliant le nombre de comprimés par jour par la dose. Le nombre de comprimés par jour a été calculé en divisant le nombre de comprimés prescrits par la durée total du traitement. Le calcul de la dose quotidienne moyenne tient compte du médicament, sa forme, la quantité servie et la durée du traitement. Ensuite, la dose quotidienne moyenne a été comparée

avec l'étendu des doses recommandées pour chaque médicament pour le TDAH par les lignes directrices publiées au Canada (508, 509). Puisqu'il est recommandé d'initier le traitement pharmacologique pour le TDAH par des doses les plus faibles (508, 509), cette pratique clinique peut engendrer une sous-estimation du dosage moyen quotidien reçu par les enfants. En tant que tel, nous avons utilisé la borne inférieure de l'étendu recommandée comme le seuil minimum d'efficacité clinique de la pharmacothérapie, ce qui nous permet de déterminer s'il s'agissait d'un dosage optimal (selon les recommandations), sous-dosage ou surdosage. Par conséquent, nous avons calculé le pourcentage des prescriptions pour un médicament donné avec un dosage optimal en divisant toutes les prescriptions avec un dosage optimal par le nombre total de prescriptions dispensées pour le médicament correspondant. Ce même calcul a été effectué pour déterminer le pourcentage de prescriptions avec un sous-dosage et un surdosage pour chaque médicament pour le TDAH.

Bien que les recommandations publiées pour le traitement de TDAH soient destinées et approuvées pour les enfants âgés de 6 ans et plus, nous avons réalisé le même calcul en considérant les prescriptions reçues à l'âge de 5 ans et moins afin de décrire le portrait de l'usage des médicaments pour le TDAH dans cette population.

En ce qui concerne les changements de classes de médicaments pour le TDAH, un changement a été considéré si un enfant ayant reçu un médicament appartenant à une classe donnée ne renouvelle pas sa prescription pour ce médicament ou pour un autre médicament de la même classe, mais qu'il reçoit une autre prescription pour un médicament pour le TDAH de classe différente. Un enfant recevant des prescriptions de différentes classes de médicaments pour le TDAH à la même date était considéré comme ayant une utilisation concomitante de plus d'une classe de médicament pour le TDAH. Nous avons calculé le pourcentage de changement

d'une classe à une autre en divisant le nombre de personnes ayant eu au moins un changement de classe de médicament pour le TDAH par le nombre total de personnes ayant eu au moins un médicament pour le TDAH.

### **4.3.7 Déterminants de l'utilisation des médicaments pour le TDAH chez l'enfant**

Étant donné que notre question de recherche porte sur l'évaluation des déterminants de l'utilisation des médicaments pour le TDAH, en utilisant la CGQ seulement les enfants ayant eu un diagnostic de TDAH et nés avant l'année 2013 ont été considérés pour déterminer et quantifier les prédicteurs de l'utilisation de médicament pour le TDAH. Vu que les enfants de moins de 3 ans sont moins susceptibles d'avoir un diagnostic de TDAH ou de recevoir un médicament pour le TDAH, cette restriction a été faite pour s'assurer que tous les enfants inclus dans nos analyses auraient un minimum de 3 ans de suivi (51, 62), ce qui permet d'augmenter la validité de nos résultats.

L'exposition aux médicaments pour le TDAH a été définie par le fait qu'un enfant ait reçu au moins une prescription remplie durant la période d'étude. Les variables suivantes ont été considérées comme pouvant être des déterminants potentiels de l'utilisation de médicaments pour le TDAH en se basant sur la littérature : caractéristiques de l'enfant (sexe, faible poids à la naissance [ $<2\ 500\text{g}$ ], prématurité [ $<37$  semaines], âge au 1<sup>er</sup> diagnostic de TDAH, spécialité du médecin traitant), comorbidités avant le 1<sup>er</sup> diagnostic de TDAH (asthme, épilepsie, dépression/anxiété/trouble bipolaire) en utilisant les codes diagnostics identifiant ces maladies (CIM-9 et CIM-10) (Annexe 4) et les médicaments relatifs à leur traitement à l'exception de la

dépression/anxiété/trouble bipolaire (au moins une prescription remplie), l'utilisation d'AD avant d'avoir reçu le 1<sup>er</sup> diagnostic de TDAH, et la présence d'au moins une admission aux services des urgences/hospitalisation avant le 1<sup>er</sup> diagnostic de TDAH. Pour extraire les données à partir de MEDECHO, on a utilisé des algorithmes qui ont été développés précédemment par l'équipe de recherche pour identifier les visites aux urgences/hospitalisations.

En outre, nous avons tenu compte de ces variables dans l'évaluation de prédicteurs d'utilisation des médicaments pour le TDAH : les caractéristiques maternelles (variables socioéconomiques au 1<sup>er</sup> jour de gestation, y compris l'âge maternel, être prestataires d'une aide financière de dernier recours, le type de lieu de résidence [urbain/rural]), comorbidités maternelles au cours de l'année précédante ou durant la grossesse (diabète chronique/gestationnel, hypertension chronique/gestationnelle, dépression/anxiété/trouble bipolaire, autres troubles psychiatriques, antécédents maternels de TDAH) définies par les codes diagnostics selon CIM-9 et CIM-10 (Annexe 4) et la prise de médicaments ciblés pour leur traitement à l'exception de la dépression/anxiété/trouble bipolaire, l'utilisation d'AD pendant le 1<sup>er</sup> trimestre de grossesse, l'utilisation d'AD pendant le 2<sup>e</sup>/3<sup>e</sup> trimestre de grossesse identifiés par au moins une prescription remplie pendant la période donnée, ainsi que l'année calendrier.

#### **4.3.8 Les analyses statistiques**

Des analyses statistiques descriptives ont été utilisées pour caractériser la population à l'étude. 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.

Les tendances de la prévalence annuelle de l'utilisation des médicaments pour le TDAH durant la période d'étude, ainsi que celles stratifiées par sexe, ont été réalisées en utilisant le test de tendance de Cochran-Armitage.

La fréquence du traitement du TDAH chez les enfants avec un diagnostic de TDAH a été calculée pour chaque type de médicament pour le TDAH.

Les OR bruts et ajustés avec des IC à 95% ont été calculés à l'aide d'un modèle de régression logistique inconditionnelle multivariée pour identifier et quantifier les déterminants de l'utilisation de médicaments pour le TDAH chez les enfants.

Bien que la clonidine fût approuvée pour le traitement du TDAH chez l'enfant au États-Unis, la clonidine n'était pas encore approuvée au Canada pour le traitement du TDAH dans la pratique pédiatrique au moment de cette étude, ce qui peut introduire un biais dans l'estimation de la prévalence de l'utilisation des médicaments pour le TDAH, engendrant une surestimation de la prévalence. Ainsi, nous avons effectué des analyses de sensibilité en excluant la clonidine dans notre définition de l'utilisation des médicaments pour le TDAH.

Tous les tests étaient bilatéraux et une valeur de  $p < 0,05$  avait été considérée comme statistiquement significative. La version 9.3 SAS (SAS Institute Inc, Cary, NC) a été utilisée pour effectuer l'ensemble des analyses

### **4.3.9 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 (annexe 10).

## **4.4 Méthodologie pour l'axe de recherche 1 (article 2)**

Méthodologie de l'article 2: *Antidepressant Use During Pregnancy and the Risk of Autism Spectrum Disorder in Childre*. Publié dans *JAMA Pediatr*. 2016;170(2):117-124.

### **4.4.1 Devis de l'étude**

Une étude de cohorte rétrospective de nature populationnelle a été menée afin de quantifier l'impact de l'exposition aux AD pendant la grossesse sur le risque de TSA chez l'enfant. Un devis cohorte utilisant un modèle de Cox et en présence de traitement invariant dans le temps ou temps-dépendant génère des estimés avec moins de biais et modérément plus précis (510) (les intervalles de confiance seront plus étroits que si un devis de cas-témoins niché dans une cohorte était utilisé) par rapport à un devis de cas-témoins niché dans une cohorte, qui est caractérisé par une plus grande efficacité informatique (511).

### **4.4.2 Population à l'étude**

En utilisant la CGQ, tous les participants qui remplissaient les critères d'admissibilité spécifiques suivants ont été inclus dans cette étude:

Les nourrissons nés singleton à terme (âge gestationnel  $\geq 37$  semaines) entre le 1<sup>er</sup> janvier 1998 et le 31 décembre 2009 et dont les mères étaient couvertes de façon continue par le régime d'assurance médicaments de la RAMQ pendant au moins 12 mois avant le premier jour de gestation et pendant la grossesse. Ces enfants reflètent la progéniture des mères en âge de procréer et âgées entre 15 et 45 ans. En outre, vu que ces mères bénéficiaient d'une couverture par le plan provincial pour les médicaments de la RAMQ avant et pendant la grossesse, il était possible d'identifier tous les enfants exposés aux AD pendant la grossesse en prenant en considération spécifiquement le trimestre d'exposition pendant la période gestationnelle. De plus, seuls les nourrissons nés à terme ont été pris en compte étant donné que la phase critique du développement prénatale du cerveau se produit au cours des 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> trimestres, notamment la synaptogénèse, la croissance des neurites, la migration et la prolifération des neurones (512).

Les critères d'exclusion utilisés dans cette étude comprenaient :

- 1) Toutes les grossesses se terminant par des fausses couches, des avortements planifiés ou des mortinaissances durant la période de l'étude.
- 2) Dans le but d'avoir une population assez homogène dans notre étude, toutes les grossesses amenant à la naissance de plus d'un enfant n'ont pas été considérées. En effet, les grossesses multiples et les jumeaux constituent un facteur de risque pour le TSA (288). Également, il a été rapporté que le taux d'autisme chez les jumeaux monozygotes est de 12 à 14 fois plus élevé que celui dans la population générale (513, 514).
- 3) Les enfants nés prématurés : seules les naissances à terme ont été incluses, car le développement complet du cerveau se produit jusqu'à l'accouchement. De plus,

L'exclusion de ces naissances prématurées est réalisée puisque la prévalence de développer un TSA chez les enfants prématurés est plus élevée que la prévalence de TSA dans la population générale (344, 515, 516), ce qui favorise l'obtention d'une population homogène dans notre population à l'étude à l'égard des facteurs de risque de TSA

La date d'entrée dans la cohorte est la date de naissance de l'enfant et la cohorte finale a été constituée de 145,456 naissances vivantes singletons portées à terme.

#### **4.4.3 Définition de l'exposition**

L'exposition aux AD a été identifiée à partir des données de fichier pharmaceutique de la RAMQ. Les données collectées concernant l'exposition aux AD ont été validées en comparant les informations sur les prescriptions des AD recueillies à partir du fichier pharmaceutique de la RAMQ et celles obtenues par l'intermédiaire des questionnaires auto-administrés à des mères à chaque trimestre de grossesse (517). Dans cette étude de validation, une excellente valeur prédictive positive (VPP=100%, IC à 95% 100%-100%) et une bonne valeur prédictive négative (VPN=96%, IC à 95% 92%-100%) (517).

Un enfant a été jugé comme exposé aux AD pendant la grossesse si sa mère avait reçu au moins une prescription remplie pendant la période gestationnelle ou une prescription remplie avant la grossesse qui chevauchait le 1<sup>er</sup> jour de gestation (1JD). L'exposition a été définie en fonction du trimestre d'utilisation (1<sup>er</sup> trimestre : 0-14<sup>e</sup> semaine de gestation, 2<sup>e</sup> trimestre : 15-26<sup>e</sup> semaine de grossesse, et 3<sup>e</sup> trimestre : 27<sup>e</sup> semaine de gestation, fin de la grossesse). Le groupe de référence était composé des enfants dont leurs mères n'étaient pas exposées aux AD,



notamment celles n'ayant reçu aucune prescription remplie d'un AD durant la période gestationnelle. La fenêtre de temps d'exposition d'intérêt pour le TSA était le 2<sup>e</sup> et/ou 3<sup>e</sup> trimestres de grossesse. En effet, durant le 2<sup>e</sup> /3<sup>e</sup> trimestres de grossesse, les phases critiques de développement du système nerveux central se produisent, notamment la division cellulaire, la migration neuronale, la différenciation cellulaire et la synaptogenèse(518). En particulier, il a été rapporté que des différences des cerveaux des enfants atteints de l'autisme par rapport aux cerveaux des enfants non atteints dans les zones qui se développent normalement au cours du deuxième trimestre de la grossesse(519). Les chercheurs ont trouvé des perturbations cellulaires qui se situaient souvent dans les zones en corrélation avec les symptômes de l'autisme, notamment dans des parties du cerveau responsables de la communication.

Les classes thérapeutiques d'AD considérées dans cette étude sont : ISRS (paroxétine, fluoxétine, sertraline, citalopram et fluvoxamine), IRSN (venlafaxine et duloxétine), ATC (amitriptyline, clomipramine, desipramine, doxépin, imipramine, nortriptyline, protriptyline et trimipramine), IMAO (isocarboxazid, moclobémide, phénelzine, et tranylcypromine) ou encore « autres AD » (mirtazapine, bupropion, amoxapine, maprotiline, nefazadone et trazodone). L'exposition aux AD a également été définie selon la classe d'AD. Ainsi, l'exposition à une seule classe a été définie comme ayant eu des prescriptions remplies pour une seule classe d'AD, et l'utilisation de classes combinées d'AD a été définie comme ayant reçu 2 classes différentes d'AD ou plus.

#### **4.4.4 Définition de l'issue**

À partir de la cohorte d'enfants (n=145 456) répondant aux critères d'admissibilité mentionnés dans la section 4.1.2, nous avons identifié tous les enfants ayant reçu au moins un diagnostic de TSA entre la date de naissance et la fin du suivi (année 2009) en utilisant le fichier des services médicaux de la RAMQ et le fichier des hospitalisations de MED-ÉCHO. Les codes diagnostics de TSA évalués sont les codes de classification internationale des maladies : codes 299.0, 299.8, et 299.9 du CIM-9, et codes F48.0, F84.1, F84.5, F84.8, F48.9 pour CIM-10). Les enfants qui n'avaient pas été diagnostiqués pour le TSA étaient considérés comme non-TSA. Au total, 1 054 enfants ayant eu un diagnostic du TSA ont été identifiés.

#### **4.4.5 Définition du suivi des enfants**

Le suivi des enfants a été défini de la façon suivante : le suivi a débuté depuis la naissance de l'enfant jusqu'à la date de l'événement (date index : diagnostic de TSA), la date de décès (censure) ou la fin de la période d'étude (le 31 décembre 2009, censure), en fonction de la première occurrence.

#### **4.4.6 Les variables potentiellement confondantes**

Nous avons établi un cadre pour délimiter les facteurs de confusion potentiels à prendre en considération dans les analyses statistiques. En effet, les variables potentiellement confondantes ou des facteurs de risque de TSA utilisées dans la présente étude ont été sélectionnés à priori en se basant sur la revue de littérature scientifique décrite à la section

2.2.1.3. Ces variables ont été jugées comme pouvant confondre l'association entre l'exposition aux AD pendant la grossesse et le risque de TSA chez l'enfant. Ainsi, nous avons identifié quatre groupes de variables potentiellement confondantes pouvant être mesurées à l'aide de la CGQ.

**Les caractéristiques sociodémographiques de la mère :** ces variables ont été mesurées au 1<sup>er</sup> J<sup>er</sup> D<sup>er</sup> et comprennent l'âge maternel, le lieu de résidence (milieu urbain ou milieu rural), les prestataires d'une aide financière de dernier recours, le niveau d'éducation ( $\leq 12$  années ou  $> 12$  années), et le statut marital (célibataire ou en couple).

**Les antécédents de troubles psychiatriques maternels :** ces variables ont été mesurées une année avant ou durant la grossesse et identifiées en utilisant les codes diagnostics (CIM-9 et CIM-10) identifiés dans le fichier des services médicaux de la BD RAMQ et la BD de MED-ECHO pour ces maladies ou par des prescriptions remplies pour des médicaments de traitement de ces maladies identifiés dans le fichier pharmaceutique de BD de RAMQ (Annexe 5). Les antécédents de troubles psychiatriques, autres que la dépression, incluaient la schizophrénie, les troubles schizotypiques et délirants, les troubles dissociatifs et de conversion, les troubles phobiques, le trouble obsessionnel-compulsif, le trouble dysthymique, la neurasthénie, les troubles somatoformes, les troubles de la personnalité et du comportement des adultes et les troubles mentaux non psychotiques, non spécifiés et de dépendance à la drogue.

Les antécédents de troubles psychiatriques maternels ont été déterminés par des algorithmes précédemment développés par notre équipe de recherche qui sont basés sur les codes diagnostics et sur les médicaments ciblés. Il a été rapporté, pour certains diagnostics, en particulier pour les maladies psychotiques, que les diagnostics dans les BD administratives sont généralement valides (520). D'autre part, selon De Jong et coll. (521) l'évaluation des

prescriptions remplies d'ordonnances représente la façon la plus précise d'estimer l'utilisation réelle des médicaments dans un contexte de large population. Toutefois, sans une étude de validation des médicaments pour les traitements de maladies psychotiques et les codes diagnostics, on ne peut pas complètement exclure un biais d'information dans la mesure de ces variables. Par conséquent, un potentiel biais de confusion résiduelle est à ne pas exclure.

**Les comorbidités maternelles :** En utilisant les BD administratives de la RAMQ et MED-ÉCHO, durant 12 mois précédant et pendant la grossesse, les comorbidités maternelles ont été mesurées à l'aide des codes diagnostics (CIM-9 et CIM-10) ou des prescriptions remplies de médicaments utilisés pour leur traitement (Annexe 5). Les comorbidités considérées sont le diabète chronique ou gestationnel et l'hypertension chronique ou gestationnelle.

**Les caractéristiques de l'enfant :** Étant donné que les garçons courent plus de risques que les filles d'avoir un TSA, nous avons pris en considération le sexe de l'enfant. En outre, nous avons tenu compte de l'année calendrier de l'entrée dans la cohorte (année de naissance de l'enfant) afin de limiter le biais de détection. Sachant que l'exposition *in utero* aux AD a été associée à un faible poids à la naissance et à la prématurité (522) et que le faible poids à la naissance et à la prématurité sont des facteurs de risque du TSA, nous n'avons pas considéré ces deux variables comme étant des facteurs de confusion puisqu'elles peuvent être potentiellement dans le chemin causal entre le lien entre l'utilisation gestationnelle d'AD et le risque de TSA chez l'enfant. Par conséquent aucun ajustement dans les modèles multivariés n'a été effectué pour ces deux variables.

Toutefois, en raison de la non-disponibilité de l'information dans la CGQ, certaines variables potentiellement confondantes n'ont pas été incluses dans les analyses, telles que le tabagisme maternel et la consommation de drogues illicites/d'alcool.

#### **4.4.7 Les analyses statistiques**

Afin de comparer les caractéristiques des exposés aux AD durant la grossesse et les non-exposés aux AD pendant la période de gestation, des analyses statistiques descriptives ont été effectuées. Les tests de Student ont été employés pour comparer des variables continues. En ce qui concerne les variables catégoriques, les tests de khi-carré ont été utilisés. Le rapport de risque instantané (brut et ajusté) HR avec un IC à 95 % a été calculé en utilisant un modèle de régression et le modèle de régression à risque proportionnel de Cox en contrôlant pour les facteurs potentiels de confusion, décrits dans la section 4.4.6. Il a été jugé que le modèle de Cox constitue le modèle plus approprié comparativement au modèle de régression logistique pour analyser les données puisqu'il permet de prendre en compte les suivis différentiels entre les enfants. Le modèle de Cox a aussi l'avantage d'utiliser toutes les informations disponibles pour chaque sujet, y compris le temps exact de l'événement pour les cas de TSA ou le moment de la fin du suivi (censure) pour les non-cas de TSA. Pour notre étude et nos analyses, le modèle de régression logistique est moins efficace que le modèle de régression de Cox (523).

D'abord, pour toutes les variables incluses dans les modèles multivariés ajustés, l'hypothèse de proportionnalité des rapports de risques instantanés a été vérifiée en utilisant une méthode graphique générant des courbes de survie log pour les différents niveaux de la variable d'intérêt. Si les courbes paraissent parallèles, l'hypothèse était satisfaite.(524)

En premier lieu, les enfants exposés aux AD selon chaque trimestre de grossesse ont été comparés avec ceux non-exposés aux AD. Ensuite, les rapports de risques instantanés ont été calculés pour comparer l'exposition aux AD par les différentes classes à chaque trimestre de grossesse (2<sup>e</sup>/3<sup>e</sup> trimestres est la fenêtre d'exposition d'intérêt) par rapport à aucune exposition aux AD en ajustant pour toutes les variables potentiellement confondantes. De plus, nous avons effectué des analyses supplémentaires non publiées dans l'article de Boukhris et coll. portant sur une comparaison des prévalences de TSA entre les enfants exposés aux différents types d'ISRS, et les autres AD et les enfants non-exposés à ces médicaments durant la grossesse (groupe référence). (Annexe 6)

D'autre part, afin de tenir en compte un potentiel biais d'indication (distinguer l'effet de l'indication pour laquelle l'AD est prescrit sur le risque), nous avons effectué des analyses restreintes à une sous-cohorte d'enfants dont leurs mères ont des antécédents de dépression (un diagnostic de dépression/anxiété/trouble bipolaire reçu une année avant ou durant la grossesse). En outre, nous avons effectué des courbes de survie de Kaplan-Meier ajustées pour les confondants potentiels selon le trimestre d'exposition aux AD.

Afin d'évaluer la robustesse de nos résultats, nous avons effectué plusieurs analyses de sensibilité :

- 1) Pour éviter un possible biais d'information non différentiel de notre issue d'intérêt, nous avons redéfini notre issue par le fait d'avoir au moins un diagnostic de TSA confirmé par un médecin spécialiste, notamment un neurologue ou un psychiatre.
- 2) Étant donné la forte implication des facteurs génétique dans l'occurrence de TSA et la prévalence élevée de TSA chez les frères et sœurs des enfants atteints de TSA

(18,7%, n=5 149 520 vs 1% dans la population générale), nous avons réalisé une analyse de sensibilité (données produites non-publiées dans l'article de Boukhris et coll.) pour prendre en compte l'effet des facteurs génétiques sur la susceptibilité aux TSA. Ainsi, une analyse stratifiée selon les antécédents familiaux de TSA (avoir un frère ou sœur avec un diagnostic de TSA) a été réalisée. Nous avons opérationnalisé les antécédents familiaux de TSA en examinant si un enfant a un frère ou une sœur âgé affecté par TSA. Un algorithme développé qui inclut au moins un diagnostic de TSA a été utilisé en utilisant le fichier de services médicaux de la RAMQ et de MED-ECHO. En effet, une étude a montré que l'utilisation d'un algorithme impliquant au moins un code diagnostique de TSA permet d'avoir une bonne valeur prédictive positive de TSA (VPP=76,5%, IC à 95% 68,4-84,6)(525). Toutefois, nous ne pouvons pas complètement exclure un biais d'information. Par conséquent, malgré que nous ayons pris en considérations les antécédents familiaux, la possibilité de biais de confusion résiduelle ne peut être exclue.

- 3) Les résultats de cette analyse ont été publiés dans Bérard et coll. (Annexe 6).
- 1) Étant donné que plusieurs comparaisons ont été effectuées, il y avait une probabilité d'obtention de résultats statistiquement significatifs par chance due à l'augmentation de la probabilité de l'erreur de type 1 (526). Afin de remédier à ce problème, nous avons utilisés la méthode de correction de Benjamini-Hochberg (527) au lieu de la méthode la plus simple et plus couramment utilisée de Bonferroni, qui consistait à effectuer les tests avec un nouveau seuil de signification plus petit que 5% et qui correspond à  $0,05/k$ , où  $k$  est égal au nombre de comparaisons réalisées (528, 529). L'approche de Benjamini-Hochberg qui consiste à contrôler pour le taux de fausses

découvertes implique de choisir *à priori* le taux de fausses découvertes ou d'association ( $d$ ) puis de trier les valeurs de  $p$  dans l'ordre croissant et de les étiqueter par leur ordre  $i$ . Finalement on compare le seuil de signification 5% avec le résultat calculé de  $d^*(i/m)$  ; où  $m$  est le nombre de comparaisons réalisées) pour chaque valeur de  $p$  (530). Il semble que la méthode de Benjamini-Hochberg est plus efficace que la méthode de Bonferroni (530). Les résultats de cette analyse de sensibilité n'ont pas été publiés dans l'article Boukhris et coll. (Annexe 7).

#### **4.4.8 Les considérations éthiques**

Les considérations éthiques rapportées à la section 4.3.8 ont été appliquées dans cette étude.

### **4.5 Méthodologie de l'axe de recherche 3**

#### **4.5.1 Devis de l'étude:**

Un devis de recherche similaire à celui décrit à la section 4.4.1 a été utilisé dans cette étude.

#### **4.5.2 Population à l'étude**

Tous les enfants qui remplissaient les critères d'admissibilité énumérés à la section 4.4.2 ont été inclus. Également, dans cette étude, les enfants nés prématurés ont été exclus vu que la prévalence de TDAH est plus accrue chez les prématurés comparativement aux enfants nés à terme, variant de 11,5% à 31% (531). D'autre part, il a été rapporté que le risque de TDAH est presque 2 fois plus élevé chez les enfants prématurés comparativement à ceux nés à terme, avec



un effet différentiel selon le degré de sévérité de la prématurité (532). De plus, de tous les critères d'exclusion décrits à la section 4.4.2, afin de diminuer une erreur de classification des enfants avec le TDAH, les enfants ayant au moins un diagnostic de TSA n'ont pas été retenus puisque les enfants avec TSA ont souvent une forme de TDAH. En effet, des études ont démontré qu'entre 30% et 50% des personnes atteintes de TSA manifestent des symptômes du TDAH, et de même, les études suggèrent que les deux tiers des personnes atteintes du TDAH présentent des signes de TSA (533). Finalement, la population à l'étude a été composée de 144 406 enfants.

### **4.5.3 Définition de l'exposition**

L'information concernant l'exposition aux AD durant la grossesse a été collectée à partir des données du fichier pharmaceutique de la RAMQ. La même définition de l'exposition aux AD décrites dans la section 4.4.3 a été utilisée dans cette troisième étude. Ainsi, les enfants ont été considérés comme étant exposés aux AD pendant la période de gestation si leurs mères avaient reçu au moins une prescription remplie entre le premier jour de la date des dernières règles et la fin de la grossesse ou avaient reçu au moins une prescription remplie dans la période préconceptionnelle, mais dont la durée de traitement chevauche le 1DG. D'autre part, si la mère avait une prescription remplie aux 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> trimestres de grossesse ou dans le 2<sup>e</sup> trimestre, mais dont la durée empiétait sur le 3<sup>e</sup> trimestre de grossesse, les enfants ont été considérés comme exposés dans les 2 trimestres de grossesse. Le groupe de référence pour tous les analyses étaient les enfants qui n'ont pas été exposés *in utero* aux AD. La fenêtre de temps d'exposition d'intérêt pour cette étude était également les 2<sup>e</sup>/3<sup>e</sup> trimestres de grossesse. Dans les analyses primaires, l'exposition aux AD a été définie de façon dichotomique (oui/non).

#### **4.5.6 Les variables potentiellement confondantes**

L'ensemble des variables potentiellement confondantes rapportées à la section 4.4.6 a également été utilisé dans cette étude. D'autre part, la dépression maternelle a été considérée comme étant un facteur de confusion potentiel. Ainsi, la dépression maternelle a été définie par la présence d'au moins un diagnostic de dépression/anxiété/trouble bipolaire une année avant ou pendant la grossesse ou par l'exposition aux AD une année avant la grossesse. Les diagnostics de dépression/anxiété/trouble bipolaire ont été identifiés dans le fichier des services médicaux de la RAMQ et de MEDECHO en utilisant les codes CIM-9 et CIM-10. Ce proxy pour l'indication de l'utilisation d'AD permet de capturer les indications les plus communes et fréquentes pour la prise d'AD. Bien que les codes de diagnostic de la dépression/anxiété/trouble bipolaire ont été capturés dans un milieu ambulatoire et un milieu hospitalier, on ne peut pas exclure des erreurs de classification (biais d'information) liés à la validité de l'information dans les bases de données. L'utilisation d'AD durant l'année avant la grossesse a été définie par le fait d'avoir au moins une prescription remplie. L'information concernant l'utilisation d'AD dans le fichier pharmaceutique de la RAMQ a été validé (488). Toutefois, un biais de confusion résiduelle ne peut être totalement exclu dû à des erreurs de classification de diagnostic des troubles psychiatriques.

En outre, vu que selon plusieurs études ont montré une relation entre le TDAH parental et le risque de TDAH chez l'enfant a été rapportée (534-536), nous avons pris en considération le TDAH maternel en utilisant les codes diagnostics de TDAH (CIM-9 et CIM-10) et les prescriptions remplies pour les médicaments de TDAH avant ou durant la grossesse. La définition, la catégorisation et la source des données utilisées pour mesurer les variables potentiellement confondantes sont décrites au Tableau 4.

**Tableau 4.** Description des variables potentiellement confondantes.

<b>Variables</b>	<b>Définition</b>	<b>Catégories</b>	<b>CGQ</b> <b>Banque de données</b>
Caractéristiques sociodémographiques de la mère			
Age maternel	Âge de la mère (années) au premier jour de grossesse	18-24 (référence) < 18 25 -34 ≥35	RAMQ
Lieu de résidence	Lieu de résidence au premier jour de grossesse en utilisant le code postale	Rural Urbain	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 médicament	Non (référence) Oui	RAMQ
Niveau d'éducation	Niveau d'éducation au premier jour de grossesse, selon le nombre d'année	< 12 ans ≥ 12 ans (référence)	ISQ/RAMQ

<b>Variables</b>	<b>Définition</b>	<b>Catégories</b>	<b>CGQ</b> <b>Banque de données</b>
Statut marital	Statut marital au premier jour de grossesse	Célibataire Marié (référence)	ISQ/RAMQ
Les antécédents de troubles psychiatriques maternels			
Dépression	Au moins un diagnostic de dépression une année avant ou pendant la grossesse ou une prescription remplie pour cette maladie une année avant la grossesse	Non (Référence) Oui	RAMQ (services pharmaceutiques et services médicaux), MED-ECHO
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-ECHO
TDAH	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-ECHO

<b>Variables</b>	<b>Définition</b>	<b>Catégories</b>	<b>CGQ</b> <b>Banque de données</b>
Comorbidités maternelles			
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-ECHO
Hypertension chronique/gestationnelle	Au moins un diagnostic d'hypertension chronique/gestationnelle ou une prescription remplie pour les médicaments antihypertenseurs une année avant ou pendant la grossesse	Non (Référence) Oui	RAMQ (services pharmaceutiques et services médicaux), MED-ECHO
Caractéristiques de l'enfant			
Sexe de l'enfant	Le sexe de l'enfant est mesuré à la naissance de l'enfant	Féminin (référence) Masculin	ISQ/ RAMQ
Année de naissance	Date de naissance de l'enfant	Variable continue	ISQ/ RAMQ/ MED-ECHO

**Légende.** ISQ : Institut de la statistique du Québec, MED-ECHO: Maintenance et exploitation des données pour l'étude de la clientèle hospitalière, RAMQ : Régie de l'Assurance Maladie du Québec.

#### **4.5.4 Définition de l'issue**

Au sein de la cohorte créée pour cette étude, tous les enfants ayant un TDAH ont été identifiés en utilisant les fichiers pharmaceutiques et médicaux de la RAMQ et le fichier des hospitalisations de MED-ÉCHO. Ainsi, un enfant a été considéré comme étant atteint de TDAH s'il avait au moins un diagnostic de TDAH ou au moins une prescription remplie pour les médicaments de TDAH pendant la période d'étude (depuis la naissance jusqu'à la fin de l'étude le 31 décembre 2009). Les diagnostics de TDAH ont été identifiés en utilisant les codes CIM-9 (314.0, 314.01, 314.8, 314.9) et CIM-10 (F90, F90.0, F90.1, F90.2, F90.8, F90.9). Les médicaments de TDAH utilisés sont dexamphétamine, méthylphénidate, amphétamine et atomoxétine. En totalité, 4 565 enfants ayant un TDAH ont été identifiés dans notre étude.

#### **4.5.5 Période de suivi**

La période de suivi des enfants a débuté à la naissance de l'enfant jusqu'à la date de l'événement (date index : diagnostic de TDAH ou prescription de médicament du TDAH, selon celui qui survient le premier), la date de décès (censure), la date de fin de couverture par le régime d'assurance médicaments de la RAMQ (censure) ou la fin de la période d'étude (le 31 décembre 2009, censure), en fonction de la première occurrence.

#### **4.5.7 Les analyses statistiques**

Les analyses descriptives et le modèle statistique indiqués précédemment à la section 4.4.7 ont été réalisés. Ainsi, le rapport de risque instantané HR brute et ajusté pour les variables potentiellement confondantes avec un IC à 95 % a été estimé. Pour examiner l'hypothèse de

proportionnalité des rapports de risques instantanés pour toutes les variables considérées dans cette étude, une méthode graphique décrite à la section 4.4.7 et le test statistique logrank comparant les courbes de survie a été utilisé (537, 538).

Les analyses primaires visaient à : 1) comparer la prévalence de TDAH entre les enfants dont les mères étaient exposées aux AD pendant la grossesse et les enfants dont les mères n'étaient pas exposées aux AD durant la période gestationnelle ; 2) comparer la prévalence de TDAH entre les enfants exposés aux AD et les non-exposés aux AD selon le trimestre de grossesse.

En outre, une analyse secondaire a été effectuée portant sur la comparaison de la prévalence de TDAH par classe d'AD. D'autre part, afin de vérifier si la dépression maternelle était un facteur de confusion potentiel ou un modificateur d'effet ou les deux, une analyse stratifiée selon la dépression maternelle a été conduite. Également, des courbes de survie de Kaplan-Meier ajustées pour les facteurs confondants potentiels selon le trimestre d'exposition aux AD ont été effectuées.

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

- 1) Afin de diminuer la probabilité d'avoir une erreur de classification non-différentielle concernant la mesure de l'issue d'intérêt (TDAH) qui pourrait biaiser l'estimé vers un effet nul, deux analyses de sensibilités ont été effectuées. La première analyse de sensibilité consistait à restreindre les analyses aux enfants avec un diagnostic de TDAH confirmé par un spécialiste (psychiatre ou neurologue) ou l'utilisation de médicaments pour le TDAH (résultats présentés au tableau S1 dans annexe 8). La deuxième analyse de sensibilité était de comparer la prévalence de TDAH entre les

enfants exposés aux AD et les non-exposés à ces médicaments durant la fenêtre d'exposition d'intérêt en restreignant l'analyse aux enfants nés avant l'année 2004 (résultats présentés au tableau S2 dans annexe 8), parce que les enfants nés après 2004 étaient moins susceptibles d'avoir un diagnostic de TDAH ou de recevoir des médicaments pour le TDAH compte tenu du temps de suivi plus court dans l'étude. En effet, l'âge moyen de diagnostic de TDAH est aux alentours de 6 ans et les médicaments de TDAH sont approuvés pour le traitement des enfants âgés de 6 ans et plus.

- 2) Bien que nous ayons effectué des analyses stratifiées selon la dépression maternelle (Annexe 8) et que nous ayons ajusté pour cette variable dans les modèles multivariés afin de prendre en considération la dépression maternelle, nous avons réalisé une analyse de sensibilité dans laquelle l'exposition aux AD a été identifiée par la présence d'au moins une prescription remplie ou au moins un diagnostic de dépression/anxiété une année avant ou durant la grossesse pour davantage pallier à un biais d'indication (résultats présentés au tableau S5 dans l'annexe 8). Ainsi, l'exposition aux AD aux 2<sup>e</sup>/3<sup>e</sup> trimestres de grossesse était catégorisée en 4 catégories : 1) non exposés aux AD et pas de dépression/anxiété (référence), 2) exposition aux AD et avec de la dépression/anxiété, 3) exposition aux AD sans dépression/anxiété, et 4) et non-exposés aux AD et avec dépression/anxiété.
- 3) Afin de distinguer l'effet de l'exposition aux AD de manière indépendante pour chaque fenêtre d'exposition pendant la grossesse sur le risque de TDAH, une analyse de sensibilité a été effectuée en redéfinissant l'exposition aux AD par 4 groupes mutuellement exclusifs : exposés seulement durant le 1<sup>er</sup> trimestre, exposés



seulement durant les 2<sup>e</sup>/3<sup>e</sup> trimestres, exposés au 1<sup>er</sup> trimestre et aux 2<sup>e</sup>/3<sup>e</sup> trimestres de grossesse, et non-exposés durant toute la grossesse (groupe référence) (résultats présentés au tableau S4 dans annexe 8).

- 4) Afin d'exclure un biais de confusion non-mesuré dû aux différences entre les attitudes des parents envers l'utilisation de médicaments et/ou une solution médicale pour les difficultés scolaires des enfants, une analyse de sensibilité a été effectuée en définissant les enfants ayant le TDAH par la présence d'au moins un diagnostic de TDAH confirmé par les spécialistes indépendamment de l'utilisation de médicaments pour le TDAH. Les enfants qui n'ont reçu aucun diagnostic de TDAH ont été considérés comme étant non-atteints de TDAH (Annexe 8).
- 5) Afin d'ajuster pour les comparaisons multiples, nous avons utilisé la méthode de Benjamini-Hochberg décrite à la section 4.4.7. Les résultats de cette analyse de sensibilité n'ont pas été publiés dans l'article Boukhris et coll. (Annexe 9).

Tous les tests étaient bilatéraux et une valeur de  $p < 0,05$  a été considérée comme statistiquement significative. L'ensemble des analyses a été effectuée avec la version 9.3 SAS (SAS Institute Inc, Cary, NC).

#### **4.5.8 Les considération éthiques**

Les considérations éthiques rapportées à la section 4.3.8 ont été appliquées aussi dans cette étude.

## **Chapitre 5. Résultats - manuscrits**

5.1 Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Use during Pregnancy and the Risk of Autism Spectrum Disorders: A Review.

Cet article a été publié dans *J Pediatr Genet.* 2015;4(2):84-93. Cet article est inclus dans la présente thèse avec l'autorisation des co-auteurs et de l'éditeur.

### **Contribution**

- Conception, sélection des études, extraction des données, interprétation des résultats et écriture du manuscrit sous la direction de la Dre Bérard
- Analyse des données sous la direction de la Dre Bérard

# **Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Use during Pregnancy and the Risk of Autism Spectrum Disorders: A Review**

Takoua Boukhris<sup>1,2</sup> and Anick Bérard<sup>1,2</sup>

## **Affiliations**

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

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

## **Address for correspondence**

Anick Bérard, PhD, FISPE

Research Unit on Medications and Pregnancy,

Research Center, CHU Sainte-Justine,

3175, Côte-Sainte-Catherine, Montreal, QC, Canada H3T 1C5,

email address: [anick.berard@umontreal.ca](mailto:anick.berard@umontreal.ca);

telephone : 001 514 345-4931 poste 4363, Montreal, Canada.

## **Abstract**

Antidepressants are widely used during pregnancy. Several studies have shown that the use of antidepressants during pregnancy is linked to adverse outcomes, including congenital malformations, prematurity, and low birth weight. However, there is a knowledge gap regarding the potential association between gestational exposure to antidepressants and the risk of autism spectrum disorders (ASD). The etiology of ASD remains unclear, although studies have implicated genetic predispositions and environmental risk factors in the development of ASD

in children. In this review, we describe the association between gestational use of antidepressants, specifically selective serotonin reuptake inhibitors, and the risk of ASD.

**Keywords:** SSRI, pregnancy, autism spectrum disorders, review

## **Introduction**

Antidepressants are widely used during gestation for the treatment of depression. In the United States, the prevalence of antidepressant medication use during pregnancy increased from 5.7% in 1999 to 13.3% in 2003<sup>1</sup>; in Canada, 4.5% of pregnant women reported using them between 2001 and 2006.<sup>2</sup> It remains, however, that there is continued confusion regarding their appropriate use during this critical time period. Gestational exposure to antidepressants has been associated with an increased risk of spontaneous abortion,<sup>3</sup> major congenital malformations,<sup>4 5</sup> prematurity,<sup>6 7</sup> low birth weight,<sup>6 7</sup> neonatal withdrawal,<sup>8</sup> and pregnancy-induced hypertension.<sup>9</sup> Discontinuation of antidepressants during pregnancy in severely depressed women was associated with relapse of maternal depression in some studies.<sup>10 11</sup> Nevertheless, up to 20% of women who continue antidepressant use during pregnancy remain depressed,<sup>12</sup> suggesting a lack of efficacy in some pregnant women. Currently, few studies have investigated the effects of antidepressant use during pregnancy on the neurodevelopment of children, including autism spectrum disorders (ASD). Given recent projections by the World Health Organization that depression will be the second leading cause of death by 2020,<sup>13</sup> antidepressants are likely to remain widely used, including during pregnancy. Therefore, a better understanding of their long-term neurodevelopmental effects on children, when used during gestation, is a public health priority.

## **Autism Spectrum Disorders**

Autism spectrum disorder (ASD) is defined as a neurodevelopmental disorder which is characterized by pervasive impairment of communication, language, and social interaction, and by repetitive/restricted and stereotyped patterns of behavior.<sup>14</sup> According to the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition (DSM-IV), this complex disorder includes five subgroups: autistic disorder, Rett syndrome, childhood disintegrative disorder, pervasive developmental disorder—not otherwise specified (PDD–NOS), and Asperger syndrome.<sup>15</sup> The diagnosis of ASD is made at 3 years of age on average. The estimated prevalence of ASD has increased over time from 0.04% in 1966 to approximately 1% today<sup>16 17</sup> in the United States. This observed rise in the prevalence of ASD can be partly attributed to extrinsic factors, including changes in the diagnostic criteria and their overlap with other diagnoses, better screening of the overall population (higher detection), and greater awareness of the general population.<sup>18 19</sup> Nevertheless, both genetic and environmental factors could also be important in the increase in ASD prevalence over time.<sup>20</sup> These factors may include de novo mutations,<sup>21</sup> specific genes conferring susceptibility,<sup>15</sup> advanced maternal age,<sup>22</sup> maternal diseases such as diabetes and hypertension,<sup>23 24</sup> and a maternal history of psychiatric disorder.<sup>25 26</sup>

### **Genetic Predispositions to Autism Spectrum Disorders**

Accumulating evidence suggests that genetic factors contribute to the development of ASD. The genetic etiology of ASD was first reported in a twin study in 1977,<sup>27</sup> and numerous twin studies have since been conducted. In particular, in Denmark, a study including 21 pairs of twins (11 monozygotic [MZ]; 10 dizygotic [DZ]) showed that 91% of MZ twins and 0% of DZ twins<sup>28</sup> were concordant with regard to the presence of ASD. A British twin study suggested that 60% of MZ pairs were concordant for autism versus 0% for DZ pairs; in the same study,

92% of MZ pairs were concordant for a broader spectrum of related cognitive or social abnormalities versus 10% of DZ pairs.<sup>29</sup> This later study also suggested that genetic susceptibility contributed strongly to autism and that multiple genes were involved. It remains, however, that the influence of genetic factors on the development of ASD is complex and the cause of ASD is unknown in the majority of cases.

On the other hand, family history studies have shown that the risk of ASD recurrence in another child was higher than the general population prevalence (1%),<sup>30</sup> and ranged from 3 to 14%.<sup>31 32</sup> A recent study indicated an even higher probability of ASD recurrence among siblings (18.7%; 95% confidence interval [CI]: 13.34–25.5).<sup>33</sup>

### **Gestational Use of Antidepressants, Especially SSRIs, and the Risk of ASD—Biological Plausibility**

Several biological mechanisms might underlie the association between prenatal selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) exposure and the occurrence of neurodevelopmental disorders, including ASD. Serotonin plays a critical role in the development of the brain.<sup>34 35</sup> Studies have shown that serotonin modulates numerous pre- and postnatal processes, as well as developmental processes, including cell division, neuronal migration, cell differentiation, and synaptogenesis.<sup>36</sup> Furthermore, some studies have suggested that serotonin acts as a morphogen during embryonic development, influencing the maturation of the brain.<sup>37</sup> Experimental studies using rodent models have also indicated that transient inhibition of the serotonin transporter with fluoxetine hydrochloride, an SSRI, during brain development has consequences for behavior in later life, indicating a critical role for serotonin in the maturation of the brain systems.<sup>38 39</sup> Brain imaging research has shown atypical development of the capacity for serotonin synthesis in the brains of children with ASD,<sup>40 41</sup> and abnormalities

in serotonin receptor 2A binding in the cerebral cortex.<sup>42</sup> An intrinsic feedback mechanism affects circulating serotonin levels and the morphological modification of serotonergic neurons. There is some evidence that the serotonergic system plays a role in ASD. SSRIs block the 5-hydroxytryptamine transporter (5-HTT), leading to increased levels of serotonin in the extracellular space, and it was reported that autistic individuals have elevated 5-HT levels in their blood platelets.<sup>43 44</sup> Studies of the phenomenon of elevated platelet serotonin levels, termed hyperserotonemia, in rodents have shown an association between blood 5-HT levels and autistic-like behaviors.<sup>45</sup> Furthermore, hyperserotonemia was observed in 30% of individuals with autism.<sup>46</sup> The mechanism of hyperserotonemia is still unknown. Some studies suggested an increase uptake of serotonin into platelet,<sup>47</sup> diminishing release from platelets,<sup>48</sup> and decreased catabolism of serotonin.<sup>49</sup> Hence, dysfunction of the serotonin system during pregnancy following SSRI exposure could directly induce changes in fetal brain development.<sup>50</sup>

### **Gestational Use of Antidepressants, Especially SSRIs, and the Risk of ASD—Review of Published Studies**

To date, seven published studies have explored the association between antidepressant use during pregnancy and the risk of ASD. The results of these studies are presented in Table 1 and are illustrated in Figs. 1 and 2.

Croen et al<sup>51</sup> performed a population-based case–control study using data from the Kaiser Permanent Medical Care Program in Northern California (KPNC). Cases were defined as infants born at KPNC facilities between 1995 and 1999 who had at least one International Classification of Diseases, 9th Revision (ICD-9) diagnosis of ASD between 1995 and 2002. Children without ASD were randomly selected from the remaining cohort of live births and were matched to cases on sex, birth year, and hospital of birth (ratio of 5:1). Authors restricted the analysis to one child

per mother. There were 298 cases of ASD, 20 (6.7%) of whom were exposed to an antidepressant, and 15 (5.0%) were exposed to SSRIs (13 were exposed to SSRIs only and 2 were exposed to SSRIs in combination with other antidepressants). After adjusting for maternal age, race/ethnicity, education, birth year, sex, hospital of birth, and birth weight, investigators found that antidepressant use during pregnancy was associated with an increased risk of ASD in the offspring (adjusted odds ratio [OR] = 2.0; 95% CI: 1.2–3.6). Authors also showed that cases of ASD were more than twice as likely to have been exposed to an SSRI in utero than the controls (adjusted OR = 2.1; 95% CI: 1.0–4.4), after adjustment for maternal history of any mental disorders was made. The use of SSRIs during any trimester was also associated with an increased risk of ASD, but the association was only statistically significant during the first trimester (adjusted OR = 3.5; 95% CI: 1.5–7.9). In an analysis restricted to a subgroup of women with mental disorders in the year before delivery, the risk of ASD was associated with any SSRI use during pregnancy (OR = 1.6; 95% CI: 0.6–4.0), but this association was not statistically significant. However, authors highlighted the possible misclassification of history of maternal mental disorders, which could have introduced bias in the stratified analyses. A second concern involved the small number of ASD-exposed cases in the second ( $n = 5$ ) and third trimesters of pregnancy ( $n = 6$ ), which limited statistical power for these analyses. Although they have used ICD9 codes for the identification of ASD, a subset of 50 children underwent clinical evaluation with the Autism Diagnostic Interview—Revised (ADI-R) and the Autism Diagnostic Observation Schedule—Generic (ADOS), and 94% (47/50) of them met the criteria for ASD. Although rates of ASD diagnoses have increased markedly over the past 20 years, analyses were adjusted for birth year.



In 2013, Rai et al<sup>52</sup> (Table 1, Figs. 1 and 2) conducted a nested case–control study within the Stockholm Youth Cohort, including all young people (aged 0–17 years) registered between 2001 and 2007. Cases of ASD were defined using ICD-9 and ICD-10 codes, or DSM-IV criteria, and a multisource case ascertainment method, with registers covering all pathways of autism diagnosis and care within Stockholm County. Each case of ASD was matched to 10 controls without ASD on date of birth (month and year) and sex. Antidepressant use during pregnancy was reported by mothers at their first antenatal interview. A parental history of depression was obtained using the Stockholm County Adult Psychiatric Outpatient Register, which records the dates and diagnoses of individuals with visits to any outpatient psychiatric services in Stockholm County, and the Swedish National Patient Register, which contains the dates and discharge diagnoses of all inpatients and outpatients visits in Sweden. In this cohort, 1,679 cases of ASD were identified; 21 were exposed to antidepressants in utero. After adjustment for potential confounders, including any maternal psychiatric disorders, Rai et al<sup>52</sup> reported a statistically significantly increased risk of ASD associated with antidepressant use during pregnancy (adjusted OR = 1.90; 95% CI: 1.15–3.14). They also found that the risk of ASD was 1.65 (95% CI: 0.90–3.03) and 2.69 (95% CI: 1.04–6.96) for the use of SSRIs and nonselective monoamine reuptake inhibitors during pregnancy, respectively. A history of depression and antidepressant use in pregnant mothers was strongly associated with ASD in their offspring (adjusted OR = 3.34; 95% CI: 1.50–7.47). In contrast, an association between antidepressant use during pregnancy and ASD was not seen among women reporting the use of these medications for reasons other than for depression. Again analyses were underpowered, and given that the prevalence of ASD has increased over time, detection bias could not be ruled out. However, authors attempted to control for this bias by matching cases and controls by date of birth.

Sørensen et al<sup>53</sup> (Table 1, Figs. 1 and 2) conducted a cohort study of all children born in Denmark between 1996 and 2006, identified using the Danish Civil Registration System. Authors obtained information on maternal use of antidepressants during pregnancy from the Danish National Prescription Registry. Information on ASD diagnoses and parental psychiatric disorders were obtained from the Danish Psychiatric Central Register. Analyses were adjusted for parental age at conception, parental psychiatric history, gestational age at delivery, birth weight, sex of the newborn, and parity. Overall, 655,615 children were included in the cohort, 5,437 of who had a diagnosis of ASD; 8,833 (1.3%) were exposed to antidepressants in utero. When analyses were restricted to children of mothers with affective disorders, no statistically significant association was found between gestational use of antidepressants and the risk of ASD (adjusted hazard ratio [HR] = 1.2; 95% CI: 0.7–2.1). Similarly, no statistically significant association was found between SSRI exposure during pregnancy and the risk of ASD (adjusted HR = 1.4; 95% CI: 0.8–2.4). Findings did not vary by trimester of exposure. Using a sibling design, authors further restricted the cohort to include only families with at least two siblings and in which at least one had been diagnosed with ASD. In this analysis, no statistically significant association was found between prenatal exposure to any antidepressant (adjusted HR = 1.1; 95% CI: 0.5–2.3) or to SSRIs (adjusted HR = 0.9; 95% CI: 0.4–2.0) and ASD in children, suggesting that genetic predisposition is a stronger risk factor for ASD than gestational antidepressant use. However, sibling pairs with no ASD diagnosis were excluded from this analysis, resulting in partial adjustment for genetic predispositions. Indeed, exclusion of sibling pairs without ASD potentially led to overestimation of the association between family history of ASD and the risk of ASD in another child, and potentially underestimated the association between antidepressant use during pregnancy and ASD.

Hviid et al<sup>54</sup> (Table 1, Fig. 2) conducted a large population-based prospective cohort study in Denmark, using data from national registries (Medical Birth Registry, National Patient Register, National Prescription Registry, Danish Civil Registration System, and Danish Psychiatric Central Register) from 1996 to 2005, with follow-up through 2009. Only singleton births were included, and newborns with conditions associated with an increased risk of ASD, such as congenital rubella syndrome, were excluded. Only exposure to SSRI during pregnancy was considered. The authors took into account the effects of potential confounders, such as maternal age at pregnancy onset, smoking status during pregnancy, maternal psychiatric conditions, year of birth, use of medications other than SSRIs, and maternal level of education. Children were prospectively followed up from birth until January 1, 2010, or until the child's 10th birthday. A total of 626,875 children were included, 6,068 (0.97%) of who were exposed to SSRIs in utero. Exposure to SSRIs any time from 4 weeks before the beginning of pregnancy until delivery was associated with a 20% increased risk of ASD (adjusted rate ratio [RR] = 1.20; 95% CI: 0.90–1.61), but this estimate was not statistically significant. Results were similar when the analysis was restricted to SSRI use during pregnancy (adjusted RR = 1.40; 95% CI: 0.92–2.13). However, when SSRI exposure was limited to 6 to 24 months before pregnancy, the adjusted RR was 1.46 (95% CI: 1.17–1.81), suggesting that the observed association may be partly due to confounding by indication. To control for detection bias, Hviid et al<sup>54</sup> adjusted for calendar year during which the follow-up assessment was made.

Harrington et al<sup>55</sup> (Table 1, Fig. 2) performed a population-based case–control study to investigate the association between prenatal SSRI exposure and the risk of ASD. The participants were families enrolled in the Childhood Autism Risks from Genetics and the Environment (CHARGE) study between April 2003 and August 2010. The population controls

were identified using state birth files, and were matched to autism cases by age, sex, and regional center. ASD diagnoses were confirmed with ADI-R, and ADOS. The Vineland Adaptive Behavior Scales and the Mullen Scales of Early Learning were used to define developmental delay (DD). Maternal interviews were conducted to ascertain prenatal SSRI use, maternal mental health, and sociodemographic status. A total of 966 mother–child pairs were included: 492 with ASD, 154 with DD, and 320 with typical development; 48 (5%) mothers were prenatally exposed to SSRIs. After adjustment for potential confounders (regional center, child's year of birth, and birthplace of mother), prenatal exposure to SSRIs was associated with a nonsignificant increased risk of ASD (adjusted OR = 1.55; 95% CI: 0.59–4.08); the association was, however, statistically significant among male children (adjusted OR = 2.92; 95% CI: 1.07–7.93). No significant associations were noted when restricting analyses to mothers with anxiety or mood disorder at any time before delivery. No adjustment was made for genetic predisposition to ASD; detection bias was taken into account by adjusting for the child's year of birth.

Recently, Clements and colleagues (Table 1, Fig. 1) published a case–control study on prenatal antidepressant exposure and the risk of ASD in a large health system database.<sup>56</sup> Data on maternal health, ASD diagnosis, and antidepressant prescription were collected from electronic health records of a large health care system in Massachusetts, and were linked to birth records in the Massachusetts Registry of Vital Records and Statistics. Children with an ASD diagnosis were matched in a ratio of 1:3 with non-ASD children (controls) according to year of birth, delivery hospital, sex, insurance type, race/ethnicity, and prematurity status. Exposure to antidepressants was defined as (1) any time during pregnancy and (2) according to trimester of use. After adjustment for history of maternal depression, the risk of ASD associated with

antidepressant exposure during pregnancy was elevated but not statistically significant (adjusted OR in first trimester = 1.43; 95% CI: 0.85–2.38; adjusted OR in second trimester = 1.34; 95% CI: 0.77–2.27). Considering the possibility of confounding by indication, the authors evaluated the association between the use of antidepressants before pregnancy (any time before the last menstrual period) and the risk of ASD. They reported that the use of antidepressants before pregnancy was significantly associated with ASD (adjusted OR = 1.62; 95% CI: 1.17–2.23) after adjustment for maternal history of depression. The authors stressed that a potential source of bias was the systematic misclassification of case and control status, which could have led to the nonsignificant estimates. Again, detection bias was adjusted for by taking into account year of birth.

Finally, Boukhris et al<sup>57</sup> (Table 1, Figs. 1 and 2) assessed the risk of ASD in children exposed to gestational antidepressants, taking into account potential confounding factors and any family history of ASD. A cohort study was conducted using data from the Quebec Pregnancy Cohort, and included data on all pregnancies and children in Quebec in 1998 to 2009. Only singleton births were considered in this study. Antidepressant use during pregnancy was defined as having at least one prescription filled during gestation, and according to the trimester of use; antidepressant classes were also studied (Table 2). ASD outcomes were defined as infants with at least one diagnosis of ASD before December 31, 2009 (Table 2). The cohort included 145,456 live-born children in 1998 to 2009; 1,054 (0.72%) children had a diagnosis of ASD. The mean age of children at the end of follow-up was 6.24 years (standard deviation [SD] = 3.19). Adjusting for potential confounders, overall antidepressant use during the second or third trimester of pregnancy was statistically significantly associated with ASD (adjusted HR = 1.87; 95% CI: 1.15–3.04); SSRI use during the second or third trimester of pregnancy (adjusted

HR = 2.17; 95% CI: 1.20–3.93) and the combined use of more than one antidepressant class during the same period (adjusted HR = 4.39; 95% CI: 1.44–13.32) was associated with the risk of ASD. To separate the effects of antidepressants from the underlying indication, a stratified analysis on maternal depression status was performed, resulting in a significantly increased risk of ASD associated with antidepressant use during the second or third trimester among children of depressed mothers (adjusted HR = 1.75; 95% CI: 1.03–2.97); no statistically significant association was found among nondepressed mothers (adjusted HR = 1.36; 95% CI: 0.34–5.50; 2 exposed cases). Genetic predispositions, defined as having a sibling with ASD, were further taken into account. In the subgroup of children with no genetic predisposition to ASD, second/third trimester use of antidepressants was increasing the risk of ASD (adjusted HR = 1.87; 95% CI: 1.14–3.06); having a child with ASD increased the risk of having another child with the disorder but nonstatistically significant (adjusted HR = 8.36; 95% CI: 0.31–221.71), which could be explained by the lack of power for analyses on this stratum. All analyses were adjusted for calendar year of birth to control for detection bias.

## **Conclusion**

Taken together, studies are suggestive of an increased risk of ASD associated with antidepressant use during pregnancy. The hyperserotonemia in autistic patients provides a possible biological explanation for this association. Although, some findings are not statistically significant, this could partly be explained by lack of statistical power. Lack of statistical power should not be mistaken for lack of effect.

Presented studies<sup>51 52 53 54 55 56 57</sup> used different approaches to control for the possible confounding effect of the indication (i.e., adjustment for maternal depression and other psychiatric disorders, sibling analysis, restricting the analysis to the children of mothers with

affective disorders, and stratified analyses according to maternal depression status). Nevertheless, although confounding by indication was adjusted for in the majority of studies presented, we cannot completely rule out residual confounding by indication given the observational nature of the data. None of the seven studies controlled for the severity of maternal depression per se; however, Boukhris et al<sup>57</sup> adjusted for proxies for severity, such as use of antidepressants before pregnancy, use of other antipsychotics, maternal diagnoses of other psychiatric disorders such as schizophrenia, and personality disorders. It remains that given the strength of the reported associations, serotonin inhibition during gestation seems to play an important role in the occurrence of ASD. Further research is needed to specifically assess the risk of ASD associated with antidepressant types and dosages during pregnancy. More research is also required to determine the most relevant temporal window of exposure during pregnancy.

### **Acknowledgments**

Dr. Anick Bérard is a recipient of a career award from the Fonds de la Recherche en Santé du Québec (FRQ-S), and is on the endowment research Chair of the Famille Louis-Boivin for “Medications, Pregnancy and Lactation” at the Faculty of Pharmacy of the University of Montreal. This study was supported by the CIHR, “Quebec Training Network in Perinatal Research.”

### **References**

1. Cooper W O, Willy M E, Pont S J, Ray W A. Increasing use of antidepressants in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;196(6):5440–5.44E7.
2. Daw J R, Mintzes B, Law M R, Hanley G E, Morgan S G. Prescription drug use in pregnancy: a retrospective, population-based study in British Columbia, Canada (2001-2006) *Clin Ther.* 2012;34(1):239–24900.

3. Kjaersgaard M I, Parner E T, Vestergaard M. et al. Prenatal antidepressant exposure and risk of spontaneous abortion - a population-based study. *PLoS ONE*. 2013;8(8):e72095.
4. Gentile S. Selective serotonin reuptake inhibitor exposure during early pregnancy and the risk of birth defects. *Acta Psychiatr Scand*. 2011;123(4):266–275.
5. Wurst K E, Poole C, Ephross S A, Olshan A F. First trimester paroxetine use and the prevalence of congenital, specifically cardiac, defects: a meta-analysis of epidemiological studies. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2010;88(3):159–170.
6. Ross L E, Grigoriadis S, Mamisashvili L. et al. Selected pregnancy and delivery outcomes after exposure to antidepressant medication: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2013;70(4):436–443.
7. Källén B. Neonate characteristics after maternal use of antidepressants in late pregnancy. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2004;158(4):312–316.
8. Nordeng H, Lindemann R, Perminov K V, Reikvam A. Neonatal withdrawal syndrome after in utero exposure to selective serotonin reuptake inhibitors. *Acta Paediatr*. 2001;90(3):288–291.
9. De Vera M A, Bérard A. Antidepressant use during pregnancy and the risk of pregnancy-induced hypertension. *Br J Clin Pharmacol*. 2012;74(2):362–369.
10. Yonkers K A, Gotman N, Smith M V. et al. Does antidepressant use attenuate the risk of a major depressive episode in pregnancy? *Epidemiology*. 2011;22(6):848–854.
11. Cohen L S, Nonacs R M, Bailey J W. et al. Relapse of depression during pregnancy following antidepressant discontinuation: a preliminary prospective study. *Arch Women Ment Health*. 2004;7(4):217–221.



12. Berard A, Karam F, Sheehy O. et al. Antidepressant use during pregnancy and the risk of delay in overall cognitive development at one year old: results from the OTIS Antidepressants Study. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2012;94:253–290.
13. Christopher M Alan L, eds. *The Global Burden of Disease: A Comprehensive Assessment of Mortality and Disability from Diseases, Injuries, and Risk Factors in 1990 and Projected to 2020* Geneva: Harvard School of Public Health; 1996.
14. American Psychiatric Association . Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders.*4th ed.
15. Muhle R, Trentacoste S V, Rapin I. The genetics of autism. *Pediatrics.* 2004;113(5):e472–e486.
16. Kogan M D, Blumberg S J, Schieve L A. et al. Prevalence of parent-reported diagnosis of autism spectrum disorder among children in the US, 2007. *Pediatrics.* 2009;124(5):1395–1403.
17. Centers for disease Control and Prevention (CDC) MMWR Surveill Summ Prevalence of Autism Spectrum Disorders—Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 14 Sites, United States, 2008. 2012;61(3):2–18 Available at: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/ss6103a1.htm>. Accessed March 30, 2012
18. Hertz-Picciotto I, Delwiche L. The rise in autism and the role of age at diagnosis. *Epidemiology.* 2009;20(1):84–90.
19. Hertz-Picciotto I Commentary: Diagnostic change and the increased prevalence of autism *Int J Epidemiol* 2009;38:1239–1241., author reply 1243–1244
20. Hertz-Picciotto I, Croen L A, Hansen R, Jones C R, van de Water J, Pessah I N. The CHARGE study: an epidemiologic investigation of genetic and environmental factors contributing to autism. *Environ Health Perspect.* 2006;114(7):1119–1125.

21. Ronemus M, Iossifov I, Levy D, Wigler M. The role of de novo mutations in the genetics of autism spectrum disorders. *Nat Rev Genet.* 2014;15(2):133–141.
22. Sandin S, Hultman C M, Klevzon A, Gross R, MacCabe J H, Reichenberg A. Advancing maternal age is associated with increasing risk for autism: a review and meta-analysis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2012;51(5):477–486.
23. Lyall K, Pauls D L, Spiegelman D, Ascherio A, Santangelo S L. Pregnancy complications and obstetric suboptimality in association with autism spectrum disorders in children of the Nurses' Health Study II. *Autism Res.* 2012;5(1):21–30.
24. Moore G S, Kneitel A W, Walker C K, Gilbert W M, Xing G. Autism risk in small- and large-for-gestational-age infants. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;206(4):3140–3.14E11.
25. Daniels J L, Forssen U, Hultman C M. et al. Parental psychiatric disorders associated with autism spectrum disorders in the offspring. *Pediatrics.* 2008;121(5):e1357–e1362.
26. Jokiranta E, Brown A S, Heinimaa M, Cheslack-Postava K, Suominen A, Sourander A. Parental psychiatric disorders and autism spectrum disorders. *Psychiatry Res.* 2013;207(3):203–211.
27. Folstein S, Rutter M. Infantile autism: a genetic study of 21 twin pairs. *J Child Psychol Psychiatry.* 1977;18(4):297–321.
28. Steffenburg S, Gillberg C, Hellgren L. et al. A twin study of autism in Denmark, Finland, Iceland, Norway and Sweden. *J Child Psychol Psychiatry.* 1989;30(3):405–416.
29. Bailey A, Le Couteur A, Gottesman I. et al. Autism as a strongly genetic disorder: evidence from a British twin study. *Psychol Med.* 1995;25(1):63–77.
30. Piven J, Vieland V J, Parlier M. et al. A molecular genetic study of autism and related phenotypes in extended pedigrees. *J Neurodev Disord.* 2013;5(1):30.

31. Sumi S, Taniai H, Miyachi T, Tanemura M. Sibling risk of pervasive developmental disorder estimated by means of an epidemiologic survey in Nagoya, Japan. *J Hum Genet.* 2006;51(6):518–522.
32. Ritvo E R, Jorde L B, Mason-Brothers A. et al. The UCLA-University of Utah epidemiologic survey of autism: recurrence risk estimates and genetic counseling. *Am J Psychiatry.* 1989;146(8):1032–1036.
33. Ozonoff S, Young G S, Carter A. et al. Recurrence risk for autism spectrum disorders: a Baby Siblings Research Consortium study. *Pediatrics.* 2011;128(3):e488–e495.
34. Whitaker-Azmitia P M. Serotonin and brain development: role in human developmental diseases. *Brain Res Bull.* 2001;56(5):479–485.
35. Sodhi M S, Sanders-Bush E. Serotonin and brain development. *Int Rev Neurobiol.* 2004;59:111–174.
36. Gaspar P, Cases O, Maroteaux L. The developmental role of serotonin: news from mouse molecular genetics. *Nat Rev Neurosci.* 2003;4(12):1002–1012.
37. Il'ková G, Reháč P, Veselá J. et al. Serotonin localization and its functional significance during mouse preimplantation embryo development. *Zygote.* 2004;12(3):205–213.
38. Ansorge M S, Zhou M, Lira A, Hen R, Gingrich J A. Early-life blockade of the 5-HT transporter alters emotional behavior in adult mice. *Science.* 2004;306(5697):879–881.
39. Oberlander T F, Gingrich J A, Ansorge M S. Sustained neurobehavioral effects of exposure to SSRI antidepressants during development: molecular to clinical evidence. *Clin Pharmacol Ther.* 2009;86(6):672–677.
40. Chugani D C, Muzik O, Behen M. et al. Developmental changes in brain serotonin synthesis capacity in autistic and nonautistic children. *Ann Neurol.* 1999;45(3):287–295.

41. Chandana S R, Behen M E, Juhász C. et al. Significance of abnormalities in developmental trajectory and asymmetry of cortical serotonin synthesis in autism. *Int J Dev Neurosci.* 2005;23(2-3):171–182.
42. Murphy D G, Daly E, Schmitz N. et al. Cortical serotonin 5-HT<sub>2A</sub> receptor binding and social communication in adults with Asperger's syndrome: an in vivo SPECT study. *Am J Psychiatry.* 2006;163(5):934–936.
43. Hanley H G, Stahl S M, Freedman D X. Hyperserotonemia and amine metabolites in autistic and retarded children. *Arch Gen Psychiatry.* 1977;34(5):521–531.
44. Tordjman S, Anderson G M, Cohen D. et al. Presence of autism, hyperserotonemia, and severe expressive language impairment in Williams-Beuren syndrome. *Mol Autism.* 2013;4(1):29.
45. Kahne D, Tudorica A, Borella A. et al. Behavioral and magnetic resonance spectroscopic studies in the rat hyperserotonemic model of autism. *Physiol Behav.* 2002;75(3):403–410.
46. Schain R J, Freedman D X. Studies on 5-hydroxyindole metabolism in autistic and other mentally retarded children. *J Pediatr.* 1961;58:315–320.
47. Marazziti D, Muratori F, Cesari A. et al. Increased density of the platelet serotonin transporter in autism. *Pharmacopsychiatry.* 2000;33(5):165–168.
48. Cook E H, Leventhal B L. The serotonin system in autism. *Curr Opin Pediatr.* 1996;8(4):348–354.
49. Anderson G M. Monoamines in autism: an update of neurochemical research on a pervasive developmental disorder. *Med Biol.* 1987;65(2-3):67–74.
50. Ansorge M S, Hen R, Gingrich J A. Neurodevelopmental origins of depressive disorders. *Curr Opin Pharmacol.* 2007;7(1):8–17.

51. Croen L A, Grether J K, Yoshida C K, Odouli R, Hendrick V. Antidepressant use during pregnancy and childhood autism spectrum disorders. *Arch Gen Psychiatry*. 2011;68(11):1104–1112.
52. Rai D, Lee B K, Dalman C, Golding J, Lewis G, Magnusson C. Parental depression, maternal antidepressant use during pregnancy, and risk of autism spectrum disorders: population based case-control study. *BMJ*. 2013;346:f2059.
53. Sørensen M J, Grønberg T K, Christensen J. et al. Antidepressant exposure in pregnancy and risk of autism spectrum disorders. *Clin Epidemiol*. 2013;5:449–459. ]
54. Hviid A, Melbye M, Pasternak B. Use of selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy and risk of autism. *N Engl J Med*. 2013;369(25):2406–2415.
55. Harrington R A, Lee L C, Crum R M, Zimmerman A W, Hertz-Picciotto I. Prenatal SSRI use and offspring with autism spectrum disorder or developmental delay. *Pediatrics*. 2014;133(5):e1241–e1248.
56. Clements C C, Castro V M, Blumenthal S R. et al. Prenatal antidepressant exposure is associated with risk for attention-deficit hyperactivity disorder but not autism spectrum disorder in a large health system. *Mol Psychiatry*. 2014
57. Boukhris T, Sheehy O, Bérard A. Antidepressant use during pregnancy is increasing the risk of autism spectrum disorder even after taking genetic predisposition into account. *J Popul Ther Clin Pharmacol*. 2014;21(2):e308–e337.

**Table 1. Characteristics of the studies examining the association between antidepressant use during pregnancy and the risk of ASD.**

Authors	Source Population, country	Design	Exposure definition	Results (n, %) No. exposure cases/total no. of cases	Overall results OR/HR/RR 95%CI
Croen et al (2011) <sup>51</sup>	N = 1,805	Population-based case-control study	SSRIs: 12 mo prior delivery	Any AD 20/298 (6.7%)	12 mo before delivery SSRI OR: 2.1 (1.0-4.4)
	Kaiser Permanente Medical Care Program (KPNC) Northern California		1st trimester	SSRIs 15/298 (5.0)	First trimester SSRI OR: 3.5 (1.5-7.9)
			2nd trimester	DAAs 2/298 (0.7)	Second trimester SSRI OR: 1.5 (0.5-5.0)
			3rd trimester SSRI	TCAs 5/298 (1.7)	Third trimester SSRI OR: 2.2 (0.7-6.9)
Sørensen et al (2013) <sup>53</sup>	N = 668,468	Cohort study	During pregnancy	Any AD: 104/5,437 (1.9%)	Any AD during pregnancy HR: 1.2 (0.7-2.1)
	Danish Civil Registration System Denmark		1st trimester	Any SSRI: 91/5,437 (1.6%)	SSRI during pregnancy HR: 1.4 (0.8-2.4)
			2nd trimester + 3rd trimester		Sibling design: Any AD during pregnancy HR: 1.1 (0.5-2.3) SSRI during pregnancy HR: 0.9 (0.4-2.0)
			SSRIs SNRIs TCAs		
Rai et al (2013) <sup>52</sup>	N = 54,472	Nested case-control study	During pregnancy: Any AD	21/1679 (1.25%)	Any AD during pregnancy OR: 1.90 (1.15-3.14)
	Stockholm Youth cohort Sweden		During pregnancy: SSRIs		SSRIs during pregnancy OR: 1.65 (0.90-3.03)
			Nonselective monoamine re-uptake inhibitors		
Hviid et al (2013) <sup>54</sup>	N = 626,875	Cohort study	SSRI: during pregnancy	122.6 per 100,000 person-year	

**Table 1** (Continued)

Authors	Source Population, country	Design	Exposure definition	Results (n, %) No. exposure cases/total no. of cases	Overall results OR/HR/RR 95%CI
Hviid et al (2013) <sup>54</sup>	Nationwide Medical Birth Registry Denmark		SSRI: From 2 y before pregnancy through delivery	During pregnancy 52/3,892 (1.33%)	Rate ratio: 1.20 (0.90–1.61)
			SSRI: Only during pregnancy	From 2 y before pregnancy through delivery 29/3,892 (0.7%)	Rate ratio: 1.08 (0.74–1.58)
			SSRI: During 1st trimester	Only during pregnancy 23/3,892(0.6%)	Rate ratio: 1.40 (0.92–2.13)
				During first trimester 40/3,892 (1.02%)	Rate ratio: 1.35 (0.97–1.87)
Harrington et al (2014) <sup>55</sup>	<i>N</i> = 966	Population-based Case-control study	SSRI during pregnancy	During pregnancy Boys and girls 29/492 (5.9%)	ASD vs. TD Boys and girls; OR: 1.55 (0.59–4.08)
	Genetics and the Environment (CHARGE) Study California		SSRI: 1st trimester	During pregnancy Boys only 25/421 (5.9%)	ASD vs. TD Boys only; OR: 2.92 (1.07–7.93) <b>Among maternal mental health subset:</b> Boys and girls; OR: 1.86 (0.76–4.58) Boys only; OR: 3.17 (0.91–11.00)
			SSRI: 2nd trimester		
			SSRI: 3rd trimester		
Clements et al (2014) <sup>56</sup>	<i>N</i> = 5,399	Case-control study	During pregnancy	During pregnancy: 2.9%	During pregnancy OR: 1.10 (0.70–1.70)
	New England USA		AD: 1st trimester	First trimester: 2.3%	First trimester OR: 1.43 (0.85–2.38)
			AD: 2nd trimester	Second trimester: 2.0%	Second trimester OR: 1.34 (0.77–2.27)
			AD: 3rd trimester	Third trimester: 1.8%	Third trimester OR: 1.08 (0.61–1.88)

**Table 1** (Continued)

Authors	Source Population, country	Design	Exposure definition	Results (n, %) No. exposure cases/total no. of cases	Overall results OR/HR/RR 95%CI
Boukhris et al (2014) <sup>57</sup>	N = 145,456	Cohort study	AD during 1st trimester	First trimester: 40/1,054 (3.80%)	
	Quebec Pregnancy Cohort Québec Canada		AD during 2nd/3rd trimester	2nd/3rd trimester: 31/1,054 (2.94%)	Any AD during 2nd/3rd trimesters HR: 1.87 (1.15–3.04) SSRIs in 2nd/3rd trimesters HR: 2.17 (1.20–3.93) <b>Stratification on family history of ASD</b> With family history of ASD HR: 8.36 (0.31–221.71)
			SSRIs		Without family history of ASD HR: 1.87 (1.14–3.06)
			SNRIs		Any AD use during 2nd/3rd trimesters: <b>Stratification on maternal depression</b> With maternal depression HR: 1.75 (1.03–2.97) Without maternal depression HR: 1.36 (0.34–5.50)
			TCA		
			Others AD		

Abbreviations: AD, antidepressants; ASD, autism spectrum disorder; CI, confidence interval; DAA, dual-acting antidepressant; HR, hazard ratio; OR, odds ratio; RR, rate ratio; SNRI, serotonin–norepinephrine reuptake inhibitor; SSRI, selective serotonin reuptake inhibitor; TCA, tricyclic antidepressant; TD, typical development

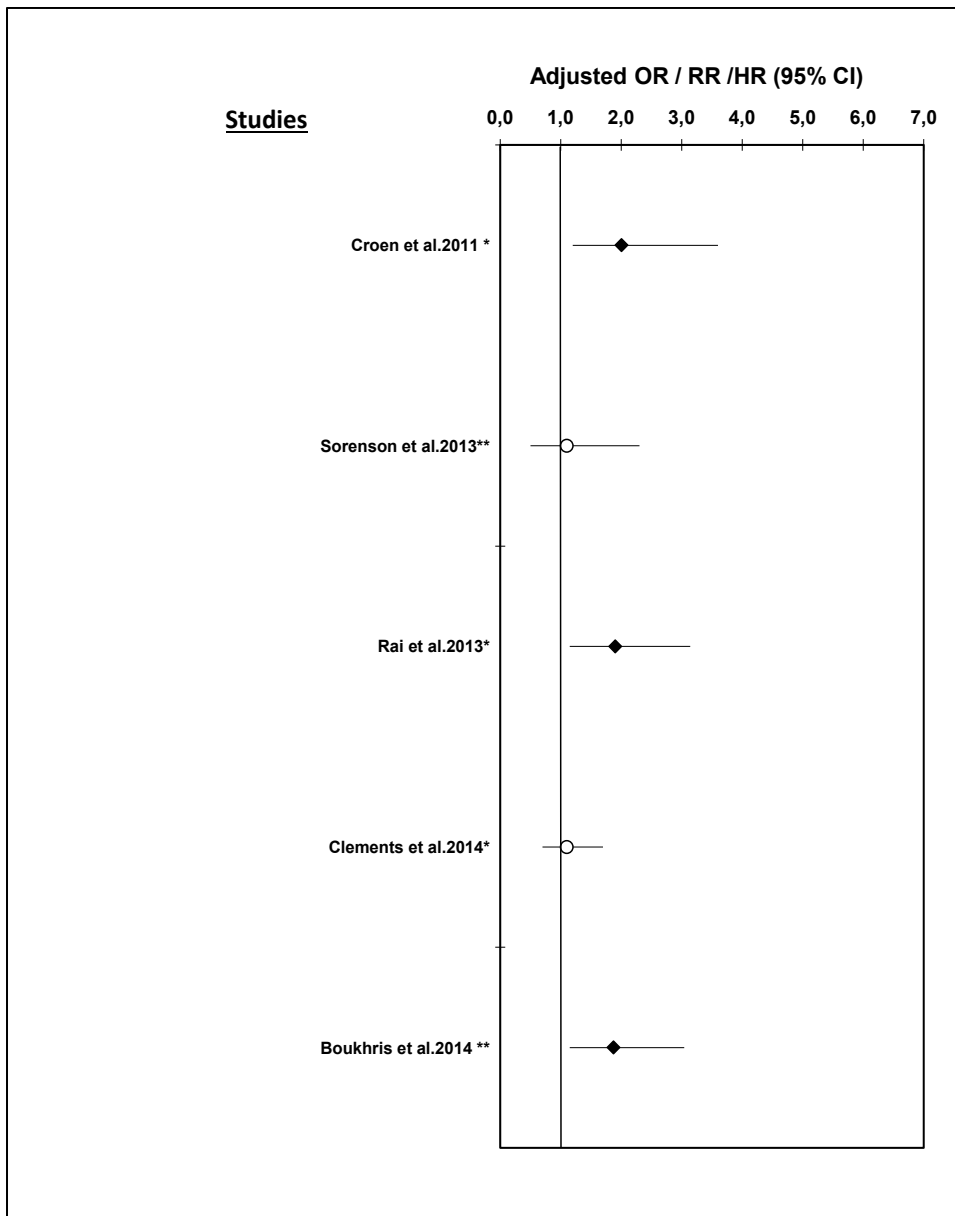


**Table 2. Characteristics of the study by Boukhris et al.<sup>57</sup> examining the association between antidepressant use during pregnancy and the risk of ASD.**

<b>Authors</b>	<b>Definition of outcome</b>	<b>years of Dx</b>	<b>Definition of exposure</b>	<b>Exposure period</b>	<b>Indication control</b>
<b>Boukhris et al. 2014<sup>57</sup></b>	Children with ASD diagnosis between birth and the end of the study period (2009): Childhood autism (ICD-9 299.0 or ICD-10 F84.0) -Atypical autism (ICD-9 299.0 or ICD-10 F84.1) Asperger's syndrome (ICD-9 299.8 or ICD-10 F84.5)	1998-2009	AD exposure was defined as having at least one prescription filled AD classes considered: SSRIs, SNRIs, TCAs, MAOIs and others AD. -A single class exposure was defined as the filling of prescriptions for only one AD classes. Combined classes of AD were defined as the filling of a prescription for at least two or more different AD classes.	1) The year before the first day of gestation (1DG) defined as the first day of the last menstrual period 2) The 1 <sup>st</sup> trimester of pregnancy defined as the time from the 1DG until the 14 <sup>th</sup> completed week of gestation, 3) The 2 <sup>nd</sup> /3 <sup>rd</sup> trimesters (between the 15 <sup>th</sup> week until the end of pregnancy).	- Maternal psychiatric disorders other than depression in the year prior (adjusted) - Maternal depression/ anxiety/ bipolar disorder (stratified).

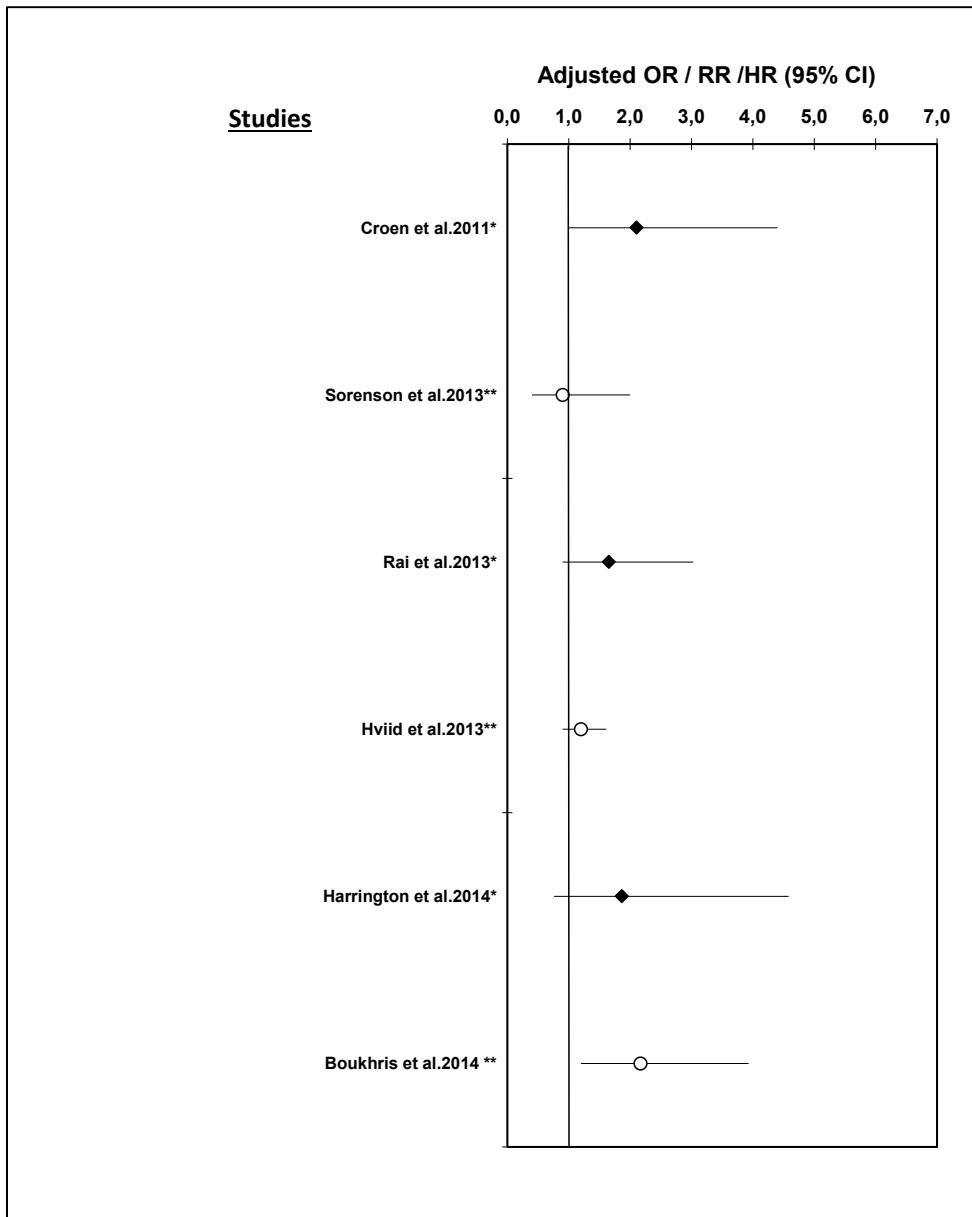
Authors	Definition of outcome	years of Dx	Definition of exposure	Exposure period	Indication control
<b>Boukhris et al. 2014<sup>57</sup></b>	Other pervasive developmental disorders (ICD-9 299.8 or ICD-10 F84.8) Pervasive developmental disorder unspecified (ICD-9 299.9 or ICD-10 F84.9)				

**Figure 1. Risk of ASD associated with the use of any antidepressant during pregnancy.**



Note: \*odds ratio (OR); \*\*hazards ratio (HR)/rate ratio (RR); no data were available on the risk of ASD associated with AD use during pregnancy in the studies by Harrington et al. (2014)<sup>55</sup> or Hviid et al. (2013)<sup>54</sup>.

**Figure 2. Risk of ASD associated with the use of SSRIs during pregnancy.**



Note: \*odds ratio (OR); \*\*hazards ratio (HR)/rate ratio (RR); no data available on the risk of ASD associated with SSRI use during pregnancy in the study by Clements et al. (2014)<sup>56</sup>.

## **5.2 Antidepressant Use During Pregnancy and the Risk of Autism Spectrum Disorder in Children.**

Publié dans JAMA Pediatrics 2016 Fev ;170(2):117-24.

Cet article est inclus dans la présente thèse avec l'autorisation des co-auteurs et de l'éditeur.

### **Contribution**

- Conception, sélection des études, extraction des données, interprétation des résultats et écriture du manuscrit sous la direction du Dr Bérard
- Analyse des données sous la direction du Dr Bérard et Odile Sheehy

“Antidepressant Use During Pregnancy and the Risk of Autism Spectrum Disorder in Children.

Takoua Boukhris, MSc<sup>1,2</sup>, Odile Sheehy, MSc<sup>2</sup>, Laurent Mottron, MD, PhD<sup>3</sup>, and Anick Bérard, PhD<sup>1, 2\*</sup>

<sup>1</sup>Faculty of Pharmacy, University of Montreal, Montreal, Quebec, Canada.

<sup>2</sup>Research Center, CHU Sainte-Justine, Montreal, Quebec, Canada.

<sup>3</sup>Centre d'excellence en Troubles envahissants du développement de l'Université de Montréal (CETEDUM), Canada; Hôpital Rivière-des-Prairies, Département de Psychiatrie, Montréal, Canada; Centre de recherche de l'Institut Universitaire de Psychiatrie de l'Université de Montréal, Montréal, Canada; Université de Montréal, Canada.

**\*Corresponding author:**

Bérard Anick PhD FISPE Professor

Research Chair on Medications, Pregnancy and Lactation

Faculty of Pharmacy

University of Montreal and

Director, Research Unit on Medications and Pregnancy

Research Center CHU Ste-Justine

3175, Côte-Sainte-Catherine, Montréal (Québec), Canada H3T 1C5

Phone: (514) 345-4931 ext.4363

Fax number: (514) 345-4801

Email: [anick.berard@umontreal.ca](mailto:anick.berard@umontreal.ca)

## **Abstract**

**IMPORTANCE:** The association between the use of antidepressants during gestation and the risk of autism spectrum disorder (ASD) in children is still controversial. The etiology of ASD remains unclear, although studies have implicated genetic predispositions, environmental risk factors, and maternal depression.

**OBJECTIVE:** To examine the risk of ASD in children associated with antidepressant use during pregnancy according to trimester of exposure and taking into account maternal depression.

**DESIGN, SETTING, AND PARTICIPANTS:** We conducted a register-based study of an ongoing population-based cohort, the Québec Pregnancy/Children Cohort, which includes data on all pregnancies and children in Québec from January 1, 1998, to December 31, 2009. A total of 145,456 singleton full-term infants born alive and whose mothers were covered by the Régie de l'assurance maladie du Québec drug plan for at least 12 months before and during pregnancy were included. Data analysis was conducted from October 1, 2014, to June 30, 2015.

**EXPOSURES:** Antidepressant exposure during pregnancy was defined according to trimester and specific antidepressant classes.

**MAIN OUTCOMES AND MEASURES:** Children with ASD were defined as those with at least 1 diagnosis of ASD between date of birth and last date of follow-up. Cox proportional hazards regression models were used to estimate crude and adjusted hazard ratios with 95% CIs.

**RESULTS:** During 904,035.50 person-years of follow-up, 1054 children (0.7%) were diagnosed with ASD; boys with ASD outnumbered girls by a ratio of about 4:1. The mean

(SD) age of children at the end of follow-up was 6.24 (3.19) years. Adjusting for potential confounders, use of antidepressants during the second and/or third trimester was associated with the risk of ASD (31 exposed infants; adjusted hazard ratio, 1.87; 95% CI, 1.15-3.04). Use of selective serotonin reuptake inhibitors during the second and/or third trimester was significantly associated with an increased risk of ASD (22 exposed infants; adjusted hazard ratio, 2.17; 95% CI, 1.20-3.93). The risk was persistent even after taking into account maternal history of depression (29 exposed infants; adjusted hazard ratio, 1.75; 95% CI, 1.03-2.97).

**CONCLUSIONS AND RELEVANCE:** Use of antidepressants, specifically selective serotonin reuptake inhibitors, during the second and/or third trimester increases the risk of ASD in children, even after considering maternal depression. Further research is needed to specifically assess the risk of ASD associated with antidepressant types and dosages during pregnancy.

### **Introduction**

Antidepressants (AD) are widely used during gestation for the treatment of depression. In the US, the prevalence of antidepressant medication use during pregnancy increased from 5.7% in 1999 to 13.3% in 2003<sup>1</sup>; in Canada, 4.5% of pregnant women reported using them between 2001 and 2006.<sup>2</sup> It remains however that there is continued confusion regarding their appropriate use during this critical time period. Gestational exposure to antidepressants has been associated with an increased risk of spontaneous abortion<sup>3</sup>, major congenital malformations<sup>4,5</sup>, prematurity<sup>6,7</sup>, low birth weight<sup>6,7</sup>, neonatal withdrawal<sup>8</sup>, and pregnancy-induced hypertension.<sup>9</sup> Discontinuation of antidepressants during pregnancy in severely depressed women was associated with relapse of maternal depression in some



studies.<sup>10,11</sup> Nevertheless, up to 20% of women who continue antidepressant use during pregnancy remain depressed<sup>12</sup>, suggesting a lack of efficacy in some pregnant women.

Autism Spectrum Disorder (ASD) is a neurodevelopmental syndrome detected in early childhood and characterized by alterations in communication, language, and social interaction and by particular patterns of interests and behaviors.<sup>13</sup> The estimated prevalence of ASD has increased over time from 0.04% in 1966 to approximately 1% today<sup>14,15</sup> in the USA. Although this increase is mainly explained by widening criteria, improved detection and the recoding of intellectual disability in autism<sup>16</sup>, environmental risk factors may also play a role. Accordingly, any factor that modifies spontaneous mutation rate (e.g. parental age<sup>17</sup>) or affects synaptic plasticity (e.g. exposure to valproic acid during pregnancy<sup>18</sup>), including in-utero exposure to medications<sup>19</sup>, may result in neurodevelopmental alterations included in the autistic phenotype.

Although the causes of ASD remain unknown, both genetic and environmental factors are probably involved<sup>19</sup> and several risk factors such as particular genetic variants<sup>20,21</sup>, de novo mutations<sup>22</sup>, maternal disease<sup>23,24</sup> and maternal history of psychiatric disorders<sup>25,26</sup> have already been linked to ASD.

At present, few studies have investigated the effect of antidepressant use during pregnancy on the risk of autism spectrum disorders (ASD).<sup>27-33</sup> Although some have found an increased risk of ASD with antenatal antidepressant use<sup>27, 29, 32, 33</sup>, some other investigations have suggested no statistically significant association between antidepressant use during pregnancy and ASD.<sup>28,30,31</sup> However, studies thus far have potential limitations such as lack of adequate adjustment for maternal psychiatric illnesses, and genetic predispositions for ASD. In addition, no study had sufficient power to

investigate the risk of ASD for each AD classes. Given recent projections by the World Health Organization that depression will be the second leading cause of death by 2020<sup>34</sup>, antidepressants are likely to remain widely used, including during pregnancy. Therefore, a better understanding of their long-term neurodevelopmental effects on children when used during gestation is a public health priority. Here, we used province-wide administrative, hospital and clinical registers in Quebec to investigate the association between AD use during pregnancy and the risk of ASD, taking into account AD classes, trimester of use, and maternal psychiatric conditions.

## **Methods**

### **Cohort**

We conducted a register-based cohort study using data from an ongoing population-based cohort, the Quebec Pregnancy/Children Cohort (QPC). All pregnancies that occurred between January 1997 and December 2009 in the province of Quebec (n=186 165 women) were prospectively recorded in the QPC. Information about individual pregnancies was obtained from province-wide databases and linked using unique personal identifiers. The QPC was first constructed by identifying all pregnancies in the Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ) and the Quebec centralized hospitalization archives (MedEcho) databases. The first day of the last menstrual period (first day of gestation: 1DG) was defined using data on gestational age, which was validated from patient charts and ultrasound measures.<sup>35</sup> Prospective follow-up was available from 1 year before the 1DG, during pregnancy, and until December 2009 for mothers and their children. The data sources for this study included the medical service database (RAMQ: diagnoses, medical procedures, socio-economic status of women, children and

prescribers), the Public Prescription Drug Insurance database of Quebec (drug name, start date, dose, duration), the hospitalization archive database (MedEcho: diagnoses and procedures) and the Quebec Statistics database (ISQ: patient socio-demographic data, birth weight). The data sources used and the QPC are described in Bérard and Sheehy.<sup>36</sup>

All full-term ( $\geq 37$  weeks of gestation) singletons born between January 1998 and December 2009, and whose mothers were covered by the RAMQ drug plan for at least 12 months prior to and during pregnancy were included in this study. Only full-term infants were considered because the critical phase of brain development occurs in the 2<sup>nd</sup> and 3<sup>rd</sup> trimesters of pregnancy. For this study, the date of birth of each infant was defined as the date of entry in the study cohort.

### **Exposure of interest**

We defined AD exposure as having at least one prescription filled at any time during pregnancy or a prescription filled before pregnancy that overlapped the 1DG. Data on prescription filling for AD were validated against medical charts and maternal reports<sup>37</sup> with the timing of exposure defined by the prescription fill date and duration. AD exposure was defined according to trimester of use (0-14<sup>th</sup> week of gestation, 1<sup>st</sup> trimester; 15-26<sup>th</sup> week of pregnancy, 2<sup>nd</sup> trimester; and 27<sup>th</sup> week-end of pregnancy, 3<sup>rd</sup> trimester). The exposure time window of interest for ASD was the 2<sup>nd</sup> or 3<sup>rd</sup> trimester of pregnancy.

The following AD classes were considered: selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), tricyclic antidepressants (TCAs), monoamine-oxidase inhibitors (MAOIs), and other AD (see eTable 1 in the Supplement). “Single class” exposure was defined as the filling of prescriptions for only one AD class in the time window of interest. “Combined AD class” use was defined as the filling of prescriptions for at least two or more different

AD classes. The reference category for all analyses was infants who were not exposed in utero to AD.

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

We identified all children with a diagnosis of ASD between birth and the end of follow-up. ASD was defined as a medical service claim or hospitalization with a diagnosis of ASD (childhood autism (ICD-9 299.0 or ICD-10 F84.0); atypical autism (ICD-9 299.0 or ICD-10 F84.1); Asperger's syndrome (ICD-9 299.8 or ICD-10 F84.5); other pervasive developmental disorders (ICD-9 299.8 or ICD-10 F84.8); and pervasive developmental disorders not otherwise specified (ICD-9 299.9 or ICD-10 F84.9)). Follow-up of children continued from birth until the date of the event (index date: ASD), death (censoring) or the end of the study period (December 31, 2009; censoring), whichever occurred first.

### **Covariates and potential confounders**

Potential confounders were determined using evidence-based data on known risk factors for ASD, and statistical evidence for confounding factors. To assess confounding, we explored factors that are associated with in-utero exposure to AD and to the risk of ASD, including the infant's characteristics at cohort entry (birth weight, gender), and maternal characteristics (maternal age at conception, marital status, welfare status, level of education, comorbidities (chronic/gestational diabetes and chronic/gestational hypertension (see eMethods in the Supplement)). Infant's year of birth was taken into consideration to control for potential detection bias. In-utero AD use has been shown to be associated with LBW, and thus is potentially in the causal pathway between gestational use of AD and the risk of ASD. Hence, no adjustment was made on LBW given that it could bias results.

We took maternal psychiatric illnesses into account to differentiate the effect of maternal mental health from the pharmacological effect of AD. Depression/anxiety/bipolar disorder was assessed from diagnosis codes in the RAMQ medical services and hospitalization data (see eMethods in the Supplement). Other psychiatric disorders were assessed using diagnostic codes from medical services and hospitalization or prescriptions filled for other antipsychotic medications from the pharmaceutical database (see eMethods in the Supplement). We attempted to take into consideration the effect of family history of ASD (having a sibling with a diagnosis of ASD) on the risk of ASD.

### **Statistical analysis**

We performed descriptive analyses to describe the study population, using t-tests for continuous variables and chi-square tests for categorical variables. Crude and adjusted hazard ratios (HR) with 95% confidence intervals (95%CI) were calculated using Cox proportional hazard regression models. Given that we used data collected prospectively from the QPC (longitudinal population-based pregnancy cohort), both the logistic regression and Cox proportional hazard regression model are possible approaches for analyzing data. However, we conducted a survival analysis design using Cox proportional hazard regression, which calculates rates. The Cox's model is more appropriate because it allows us to take into account differential follow-ups between infants; it also has the advantage of using all available information for each subjects including exact time of event for cases of ASD or time of end of follow-up (censoring) for non-cases of ASD. For our study and analyses, the logistic regression model is less efficient than the Cox regression model.<sup>38</sup> The proportional hazard assumption was evaluated for all variables by comparing estimated log-minus-log survival curves. We used multivariable models to adjust HRs for

all potential confounding variables listed above, including other maternal psychiatric conditions besides depression. We performed adjusted Kaplan-Meier survival Curves according to AD exposure status. First, combined AD use was considered. Then, AD classes were analyzed separately.

We further conducted a restricted analysis in women with a history of depression using Cox proportional hazard regression models. We performed sensitivity analysis to determine whether the association between the use of AD during pregnancy and the risk of ASD differed between subgroups of children with or without a family history of ASD. Finally, we tested the robustness of our results by conducting sensitivity analyses in which we restricted analyses to infant with a diagnosis of ASD confirmed by a psychiatrist or a neurologist.

All analyses were performed with SAS software (SAS Institute) version 9.3.

Differences were considered statistically significant if the 95% CIs did not overlap 1.0 and if  $P < .05$  (2-tailed). No statistical adjustment was made for multiple testing.

## **Results**

We identified 145 456 full-term liveborn singletons (representing 904 035.50 person-years). These infants constituted the study cohort (Figure 1), 1054 (0.72%) of whom had at least one diagnosis of ASD. The average age at first ASD diagnosis was  $4.6 \pm 2.2$  years (median, 4.0 years) and the mean age of children at the end of follow-up was  $6.2 \pm 3.2$  years (median 7.0 years). Boys with ASD outnumbered girls with ASD by a ratio of about 4:1. The baseline characteristics of the study population are shown in Table 1. Women who used ADs during pregnancy had a higher frequency of psychiatric disorders and

comorbidities than women who did not use ADs (Table 1); mothers using AD were older and more likely to have had another child with ASD than those not using AD.

### **Antenatal exposure to ADs and the risk of ASD**

We identified 4724 (3.24%) infants exposed to ADs in-utero; 4200 (88.9%) were exposed during the 1<sup>st</sup> trimester, and 2532 (53.60%) were exposed during the 2<sup>nd</sup>/3<sup>rd</sup> trimester. Thirty-one (1.22%) infants exposed to AD during the 2<sup>nd</sup>/3<sup>rd</sup> trimester and 40 (0.74%) exposed during the 1<sup>st</sup> trimester were diagnosed with ASD (Figure 1).

After adjustment for all potential confounders, use of ADs during the 2<sup>nd</sup>/3<sup>rd</sup> trimester of pregnancy was statistically associated with an increased risk of ASD (aHR= 1.87; 95% CI 1.15-3.04; 31 exposed cases) (Table 2 and Figure 2); 1<sup>st</sup> trimester use or use in the year before pregnancy were not associated with the risk of ASD (Table 2).

### **AD classes**

SSRI use during the 2<sup>nd</sup>/3<sup>rd</sup> trimester of pregnancy was statistically significantly associated with an increased risk of ASD (aHR=2.17; 95% CI 1.20-3.93; 22 exposed cases) as well as use of more than one AD classes during the time-window of interest (aHR=4.39, 95%CI 1.44-13.32; 5 exposed cases) (Table 3). Other AD classes were not statistically significantly associated with an increased risk of ASD (Table 3).

### **Assessment of confounding by history of maternal depression**

As a secondary analysis, we restricted our sample to children of mothers with a history of depression. Adjusting for potential confounders (the same as above), AD use during the 2<sup>nd</sup>/3<sup>rd</sup> trimesters of pregnancy was also associated with an increased risk of ASD compared to non-use (aHR= 1.75, 95%CI 1.03-2.97; 29 exposed cases).

### **Sensitivity analyses**

We conducted the same analyses restricting the study population to infants with confirmed ASD diagnoses by a psychiatrist or neurologist. Similar results were obtained (data not shown).

## **Discussion**

In a large population-based study of 145,456 live born children, we assessed the association between AD use during pregnancy and the risk of ASD, considering timing of exposure, different classes of AD, and the indication for AD use. This study shows that AD use during the 2<sup>nd</sup>/3<sup>rd</sup> trimesters of pregnancy is associated with an 87% increased risk of ASD, even after taking into account potential confounders; no association between AD use during the first trimester and the risk of ASD was observed. This increased risk was observed with the use of SSRIs only as well as the use of more than one classes of AD during the relevant time-window. We further found that prenatal exposure to antidepressants during the 2<sup>nd</sup>/3<sup>rd</sup> trimesters was associated with an increased risk of ASD in children whose mothers have a history of depression.

Seven other studies have explored the association between AD use during pregnancy and the risk of ASD.<sup>27-33,39,40</sup> Taken together, studies are suggestive of an increased risk of ASD associated with antidepressant use during pregnancy. Our results on AD use, and SSRI use specifically, are in accordance with others. Our ASD prevalence (0.72%) is consistent with the prevalence (approximately 60-110/10 000) published in the past decade.<sup>14,41</sup> Our prevalence of boys with ASD was higher than for girls, which again was consistent with the ratio reported in earlier epidemiological studies.<sup>42</sup> Maternal age was also increasing the risk of ASD as was observed in other studies.<sup>27,29,32,33</sup>



### **Biologically plausible explanations**

Several mechanisms may account for the increased risk of ASD associated with maternal AD use. SSRIs cross the placenta<sup>43</sup>, and are found in amniotic fluid.<sup>44</sup> Serotonin can modulate numerous pre- and postnatal developmental processes, including cell division, neuronal migration, cell differentiation and synaptogenesis.<sup>45</sup> SSRIs drugs act by blocking the 5-HT transporter (5-HTT), which promotes the accumulation of serotonin in extracellular space. Furthermore, there is evidence that autistic individuals have high levels of serotonin (5-hydroxytryptamine, 5-HT) in blood platelets<sup>46,47</sup>, termed hyperserotonemia. The capacity of the brain to synthesize serotonin develops atypically in children with ASD<sup>48,49</sup>, and serotonin receptor 2A binding is altered in the cerebral cortex of these individuals.<sup>50</sup>

### **Strengths and limitations**

Strengths of our study include the use of a well-established cohort of pregnant women with up to a maximum of 11 years of follow-up, giving the advantage of using a large sample size. Using the population-based QPC, we were able to obtain accurate information on filled medications, without reliance on maternal recall, on a large number of births and mothers. This database also provided accurate information about the AD classes used.<sup>37</sup> Furthermore, the length of gestation was validated by ultrasound to determine the exact timing of exposure to AD during pregnancy. Physician reports were also prospectively collected, reducing the potential for detection bias as was observed by the lack of association between calendar year of birth and the risk of ASD. It is the first cohort study to examine the association between AD use and risk of ASD according to trimester of pregnancy that takes into consideration maternal depression, other maternal mental

disorders and co-morbidities such as diabetes and hypertension. . Given the strong genetic involvement in ASD and the high rate of ASD in siblings of affected children (18.7%<sup>51</sup> vs. 1% in the general population<sup>52</sup>), we attempted to take into account the effect of the genetic factors on ASD susceptibility, by stratifying data according to family history of ASD. Our findings are consistent with previous sibling studies of ASD. Siblings of an affected child had a much higher risk of developing ASD than siblings of unaffected child. However, the effect of family history of ASD may have been underestimated in children with no known family member with ASD because only data regarding siblings born during the period under study were available. Data on whether family history of ASD had a differential effect on the risk of having another child with ASD (result not shown) suggested that the risk of ASD associated with AD use during pregnancy was higher amongst those with a sibling already having ASD. Nevertheless, we had too few exposed cases to fully address this question, and future research is needed.

Limitations include the use of prescription filling data, which may not reflect actual use. However, prescription filling patterns are the most accurate data source for estimating actual medication intake in large populations.<sup>53</sup> Likewise, De Jong et al<sup>54</sup> reported that 94% of all drugs dispensed to pregnant women are actually taken. The QPC contained no information on maternal lifestyle such as smoking or maternal body mass index (BMI), which may be potential confounders. Although the association between maternal smoking and BMI, and the risk of ASD is debated, we cannot completely rule out residual confounding. Although the diagnoses of ASD in the QPC were not validated, we conducted a sensitivity analysis on children with a diagnosis of ASD confirmed by specialists (neurologists and psychiatrists). The findings of this analysis were consistent with those of

the main analyses, increasing the validity of our results. Although our sample size is large, it remains that it decreased substantially in stratified analysis on family history of ASD, which led to decreased statistical power.. No adjustment was made for multiple comparisons, hence we cannot rule out chance finding given the number of comparisons made. Our cohort comprises predominantly women and children of lower socio-economic status insured by the RAMQ for their medications. Although this can affect generalizability, it is unlikely to affect internal validity as shown by Bérard and Lacasse.<sup>55</sup> Given that our findings on AD use and the risk of ASD is comparable to other studies, external validity is likely.

### **Conclusion**

In this large population-based cohort study, AD use during the 2<sup>nd</sup>/3<sup>rd</sup> trimester was associated with an increased risk of ASD. Children exposed to SSRIs alone and those exposed to more than one AD classes during the 2<sup>nd</sup>/3<sup>rd</sup> trimester had the highest risk. The effect was persistent even after taking into account maternal history of depression.

### **Acknowledgments**

Takoua Boukhris, MSc, Faculty of Pharmacy, University of Montreal, Montreal, Quebec, Canada. Research Center, CHU Sainte-Justine, Montreal, Quebec, Canada.

Odile Sheehy, MSc. Research Center, CHU Sainte-Justine, Montreal, Quebec, Canada.

Laurent Mottron, MD, PhD, Centre d'excellence en Troubles envahissants du développement de l'Université de Montréal (CETEDUM), Canada; Hôpital Rivière-des-Prairies, Département de Psychiatrie, Montréal, Canada; Centre de recherche de l'Institut

Universitaire de Psychiatrie de l'Université de Montréal, Montréal, Canada; Université de Montréal, Canada.

Anick Bérard, PhD. Faculty of Pharmacy, University of Montreal, Montreal, Quebec, Canada. Research Center, CHU Sainte-Justine, Montreal, Quebec, Canada.

Dr. Anick Bérard is the recipient of a research Chair from the Fonds de la recherche en santé du Québec (FRQ-S), and is on the endowment research Chair of the Famille Louis-Boivin for 'Medications, Pregnancy and Lactation' at the Faculty of Pharmacy of the University of Montreal. Dr Laurent Mottron is on the Canada Research Chair on autism spectrum disorders.

### **Authors Contributions**

Takoua Boukhris and Anick Bérard had full access to all of the data in the study and take responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis.

Study concept and design: Takoua Boukhris, Odile Sheehy, and Anick Bérard.

Acquisition of data: Anick Bérard.

Analysis and Interpretation of data: Takoua Boukhris, Odile Sheehy , and Anick Bérard.

Drafting the manuscript: Takoua Boukhris and Anick Bérard.

Critical revision of the manuscript and important intellectual content: All authors.

Obtained funding: Anick Bérard.

Administrative, technical, or material support: All authors.

Study supervision: Anick Bérard.

**Conflict of Interest Disclosures:** Anick Bérard is a consultant for plaintiffs in the litigations involving antidepressants and birth defects. The other authors have no conflicts of interest to declare that are directly or relevant to the content of this study.

**Funding/Support:** This study was supported by the Canadian Institutes of Health Research and the "Quebec Training Network in Perinatal Research ".

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

## References

1. Cooper WO, Willy ME, Pont SJ, Ray WA. Increasing use of antidepressants in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;196(6):e541-545.
2. Daw JR, Mintzes B, Law MR, Hanley GE, Morgan SG. Prescription drug use in pregnancy: a retrospective, population-based study in British Columbia, Canada (2001-2006). *Clin Ther.* 2012;34(1):239-249.
3. Kjaersgaard MI, Parner ET, Vestergaard M, et al. Prenatal antidepressant exposure and risk of spontaneous abortion - a population-based study. *PLoS One.* 2013;8(8):e720-95.
4. Gentile S. Selective serotonin reuptake inhibitor exposure during early pregnancy and the risk of birth defects. *Acta Psychiatr Scand.* 2011;123(4):266-275.
5. Wurst KE, Poole C, Ephross SA, Olshan AF. First trimester paroxetine use and the prevalence of congenital, specifically cardiac, defects: a meta-analysis of epidemiological studies. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2010;88(3):159-70
6. Ross LE, Grigoriadis S, Mamisashvili L, et al. Selected pregnancy and delivery outcomes after exposure to antidepressant medication: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry.* 2013;70(4):436-443.
7. Kallen B. Neonate characteristics after maternal use of antidepressants in late pregnancy. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2004;158(4):312-316.
8. Nordeng H, Lindemann R, Perminov KV, Reikvam A. Neonatal withdrawal syndrome after in utero exposure to selective serotonin reuptake inhibitors. *Acta Paediatr.* 2001;90(3):288-291.
9. De Vera MA, Berard A. Antidepressant use during pregnancy and the risk of pregnancy-induced hypertension. *Br J Clin Pharmacol.* 2012;74(2):362-369.

10. Yonkers KA, Gotman N, Smith MV, et al. Does antidepressant use attenuate the risk of a major depressive episode in pregnancy? *Epidemiology*. 2011;22(6):848-854.
11. Cohen LS, Nonacs RM, Bailey JW, et al. Relapse of depression during pregnancy following antidepressant discontinuation: a preliminary prospective study. *Arch Womens Ment Health*. 2004;7(4):217-221.
12. Berard A, Karam F, Sheehy O, et al. Antidepressant Use during pregnancy and the risk of Delay in Overall Cognitive Development at One Year Old: Results from the OTIS Antidepressants Study. *Birth Defects Research ( Part A)*. 2012;94:253-290.
13. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000.
14. Kogan MD, Blumberg SJ, Schieve LA, et al. Prevalence of parent-reported diagnosis of autism spectrum disorder among children in the US, 2007. *Pediatrics*. 2009;124(5):1395-1403.
15. Centers for disease Control and Prevention (CDC) MMWR Surveill Summ. Prevalence of Autism Spectrum Disorders — Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 14 Sites, United States, 2008. 2012; 61(3): 2-18. Disponible au: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/ss6103a1.htm>. Accessed Mars 30, 2012.
16. Eric Fombonne. Is There an Epidemic of Autism? *Pediatr Neonatol*. 2000.
17. Lee BK, McGrath JJ. Advancing parental age and autism: multifactorial pathways. *Trends Mol Med*. 2015;21(2):118-125.
18. Christensen J, Gronborg TK, Sorensen MJ, et al. Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. *JAMA*. 2013;309(16):1696-1703.

19. Hertz-Picciotto I, Croen LA, Hansen R, Jones CR, van de Water J, Pessah IN. The CHARGE study: an epidemiologic investigation of genetic and environmental factors contributing to autism. *Environ Health Perspect*. 2006;114(7):1119-1125.
20. De Rubeis S, Buxbaum JD. Recent advances in the genetics of autism spectrum disorder. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2015;15(6):36.
21. Muhle R, Trentacoste SV, Rapin I. The genetics of autism. *Pediatrics*. 2004;113(5):e472-486.
22. Ronemus M, Iossifov I, Levy D, Wigler M. The role of de novo mutations in the genetics of autism spectrum disorders. *Nat Rev Genet*. 2014;15(2):133-141.
23. Lyall K, Pauls DL, Spiegelman D, Ascherio A, Santangelo SL. Pregnancy complications and obstetric suboptimality in association with autism spectrum disorders in children of the Nurses' Health Study II. *Autism Res*. 2012;5(1):21-30.
24. Moore GS, Kneitel AW, Walker CK, Gilbert WM, Xing G. Autism risk in small- and large-for-gestational-age infants. *Am J Obstet Gynecol*. 2012;206(4):314. e311-319.
25. Daniels JL, Forssen U, Hultman CM, et al. Parental psychiatric disorders associated with autism spectrum disorders in the offspring. *Pediatrics*. 2008;121(5):e1357-1362.
26. Jokiranta E, Brown AS, Heinimaa M, Cheslack-Postava K, Suominen A, Sourander A. Parental psychiatric disorders and autism spectrum disorders. *Psychiatry Res*. 2013;207(3):203-211.
27. Croen LA, Grether JK, Yoshida CK, Odouli R, Hendrick V. Antidepressant use during pregnancy and childhood autism spectrum disorders. *Arch Gen Psychiatry*. 2011;68(11):1104-1112.



28. Sorensen MJ, Gronborg TK, Christensen J, et al. Antidepressant exposure in pregnancy and risk of autism spectrum disorders. *Clin Epidemiol*. 2013;5:449-459.
29. Rai D, Lee BK, Dalman C, Golding J, Lewis G, Magnusson C. Parental depression, maternal antidepressant use during pregnancy, and risk of autism spectrum disorders: population based case-control study. *BMJ*. 2013;346:f2059.
30. Hviid A, Melbye M, Pasternak B. Use of selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy and risk of autism. *N Engl J Med*. 2013;369(25):2406-2415.
31. Harrington RA, Lee LC, Crum RM, Zimmerman AW, Hertz-Picciotto I. Prenatal SSRI Use and Offspring With Autism Spectrum Disorder or Developmental Delay. *Pediatrics*. 2014;133(5):e1241-1248.
32. Clements CC, Castro VM, Blumenthal SR, et al. Prenatal antidepressant exposure is associated with risk for attention-deficit hyperactivity disorder but not autism spectrum disorder in a large health system. *Mol Psychiatry*. 2014.
33. Gidaya NB, Lee BK, Burstyn I, Yudell M, Mortensen EL, Newschaffer CJ. In utero exposure to selective serotonin reuptake inhibitors and risk for autism spectrum disorder. *J Autism Dev Disord*. 2014;44(10):2558-2567.
34. Christopher M, Alan L, eds. *The Global Burden of Disease: A Comprehensive Assessment of Mortality and Disability from Diseases, Injuries, and Risk Factors in 1990 and Projected to 2020*. Geneva: Harvard School of Public Health; 1996.
35. 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.

36. Berard A, Sheehy O. The Quebec Pregnancy Cohort--prevalence of medication use during gestation and pregnancy outcomes. *PLoS One* 2014;9(4):e93870.
37. Jobin-Gervais K SO, Berard A. Can we Rely on Pharmacy ClaimsDatabases to Ascertain Maternal Use of Medications during Pregnancy?. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2013;22:155.
38. Annesi I, Moreau T, Lellouch J. Efficiency of the logistic regression and Cox proportional hazards models in longitudinal studies. *Stat Med.*1989 ;8(12):1515-21.
39. Boukhris T, Bérard A. Selective serotonin reuptake inhibitor use during pregnancy and the risk of autism spectrum disorders: A review. *J Pediatr Genet.* 2015. (In press).
40. Man KK, Tong HH, Wong LY, Chan EW, Simonoff E, Wong IC. Exposure to selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy and risk of autism spectrum disorder in children: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Neurosci Biobehav Rev.* 2015;49:82-9.
41. Chakrabarti S, Fombonne E. Pervasive developmental disorders in preschool children. *JAMA.* 2001;85(24):3093–3099.
42. Fombonne E. Epidemiology of pervasive developmental disorders. *Pediatr Res.* 2009;65(6):591-598.
43. Rampono J, Simmer K, Ilett KF, et al. Placental transfer of SSRI and SNRI antidepressants and effects on the neonate. *Pharmacopsychiatry.* 2009;42(3):95-100.
44. Loughhead AM, Fisher AD, Newport DJ, et al. Antidepressants in amniotic fluid: another route of fetal exposure. *Am J Psychiatry.* 2006;163(1):145-147.
45. Gaspar P, Cases O, Maroteaux L. The developmental role of serotonin: news from mouse molecular genetics. *Nat Rev Neurosci.* 2003;4(12):1002-1012.

46. Hanley HG, Stahl SM, Freedman DX. Hyperserotonemia and amine metabolites in autistic and retarded children. *Arch Gen Psychiatry*. 1977;34(5):521-531.
47. Tordjman S, Anderson GM, Cohen D, et al. Presence of autism, hyperserotonemia, and severe expressive language impairment in Williams-Beuren syndrome. *Mol Autism*. 2013;4(1):29.
48. Chugani DC, Muzik O, Behen M, et al. Developmental changes in brain serotonin synthesis capacity in autistic and nonautistic children. *Ann Neurol*. 1999;45(3):287-295.
49. Chandana SR, Behen ME, Juhasz C, et al. Significance of abnormalities in developmental trajectory and asymmetry of cortical serotonin synthesis in autism. *Int J Dev Neurosci*. 2005;23(2-3):171-182.
50. Murphy DG, Daly E, Schmitz N, et al. Cortical serotonin 5-HT<sub>2A</sub> receptor binding and social communication in adults with Asperger's syndrome: an in vivo SPECT study. *Am J Psychiatry*. 2006;163(5):934-936.
51. Ozonoff S, Young GS, Carter A, et al. Recurrence risk for autism spectrum disorders: a Baby Siblings Research Consortium study. *Pediatrics*. 2011;128(3):e488-495.
52. Piven J, Veland VJ, Parlier M, et al. A molecular genetic study of autism and related phenotypes in extended pedigrees. *J Neurodev Disord*. 2013;5(1):30.
53. 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.
54. 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.

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

**Figure legends**

**Figure 1. Study population.**

\*ASD, autism spectrum disorder;\*\*AD, antidepressant.

**Figure2. Plots of adjusted Kaplan Meier survival curves for the time to diagnosis of ASD.**

Adjusted Kaplan Meier survival curves for the time to diagnosis of ASD stratified by exposure to AD during 2nd/3rd trimesters of pregnancy.

<b>Table 1. Characteristics of the study cohort.</b>					
Characteristics	Antenatal exposure to AD			Not exposed to AD during pregnancy	P value
	During pregnancy	1 <sup>st</sup> trimester	2 <sup>nd</sup> /3 <sup>rd</sup> trimesters		
	No. (%)	No. (%)	No. (%)	No. (%)	
	4724 (3.2)	4200 (2.9)	2532 (1.7)	140 732 (96.7)	
	No. (%) <sup>a</sup>				
Exposure to AD 1 year prior to the beginning of the pregnancy (1DG)	3980 (84.2) <sup>b</sup>	3803 (90.5)	2076 (82.0)	5227 (3.7)	<.001
Maternal characteristics					
Maternal age (years) - mean ± (SD)	28.5 ± (5.7) <sup>b</sup>	28.62± (5.7)	28.94± (5.6)	27.8 ± (5.5)	
< 18	53 (1.1)	(5.7)	24 (0.95)	2864 (2.0)	
18-24	1442 (30.5)	47 (1.61)	710 (28.04)	46 785 (33.2)	

25-34	2493 (52.8)	1259	1381(54.54)	74 106 (52.7)	
≥35	736 (15.6)	(29.98) 2221 (52.88) 673 (10.62)	417 (16.47)	16 977 (12.1)	<.001
High school completed (≥ 12 years)	1635 (34.6) <sup>b</sup>	1464 (34.8)	868 (34.2)	63 214 (44.9)	<.001
Living alone	1205 (25.5) <sup>b</sup>	1060 (25.2)	653 (25.7)	20 468 (14.5)	<.001
Recipient of social assistance	1971 (41.7) <sup>b</sup>	1768 (42.1)	1041 (41.1)	47 303 (33.6)	<.001
Infant characteristics					
Gestational age at delivery (weeks) - mean ± (SD)	38.9 ± (1.2) <sup>b</sup>	38.9 ± (1.18)	38.8 ± (1.16)	39.2 ± (1.2)	<.001

<b>Table 1. Characteristics of the study cohort (Continued)</b>					
Characteristics	Antenatal exposure to AD			Not exposed to AD during pregnancy	<i>P</i> value
	During pregnancy	1 <sup>st</sup> trimester	2 <sup>nd</sup> /3 <sup>rd</sup> trimesters		
	No. (%)	No. (%)	No. (%)	No. (%)	
	4724 (3.2)	4200 (2.9)	2532 (1.7)	140 732 (96.7)	
	No. (%) <sup>a</sup>				
Male	2408 (51.0) <sup>b</sup>	2134 (50.8)	1291 (60.0)	72 090 (51.2)	.73
Birth weight < 2500g	172 (3.6) <sup>b</sup>	152 (3.6)	104 (4.1)	2752 (1.9)	<.001
Maternal psychiatric disorders in the year prior to or during pregnancy	3290 (69.6) <sup>b</sup>	2983	1791 (70.7)	14 651 (10.4)	<.001
Depression/anxiety/bipolar disorder	2628 (55.6) <sup>b</sup>	(71,0)	1474 (58.2)	12 404 (8.8)	<.001
Other psychiatric disorders <sup>c</sup>					

		2374 (56,5)			
Maternal comorbidities in the year prior to or during pregnancy	561 (11.8) <sup>b</sup>	503 (11.9)	320 (12.6)	11 882 (8.4)	<.001
Chronic/gestational diabetes	442 (9.3) <sup>b</sup>	392 (9.3)	270 (10.6)	8400 (5.9)	<.001
Chronic/gestational hypertension					
Family history of ASD					
Infant with family history of ASD	13 (0.3) <sup>b</sup>	13 (0.3)	7 (0.3)	202 (0.1)	.02

Note: AD = antidepressant, SD= standard deviation, 1DG = First day of gestation;<sup>a</sup>Unless otherwise stated; <sup>b</sup> compared with infants not exposed to AD during pregnancy and calculated by Pearson  $\chi^2$  test for categorical variables and Student T-Test for continuous variables, <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 behaviour, unspecified nonpsychotic mental disorder, and drug dependence.



**Table 2. Association between antenatal AD exposure and the risk of ASD.**

Variables	Infants n= 145 456	ASD diagnosis n=1054	ASD Follow- up no. of person-years	Crude HR 95% CI	Adjusted HR <sup>a</sup> 95% CI
Exposure to AD					
1 year before 1DG	9207	82	322.69	1.35 (1.08-1.70)	1.05 (0.78-1.42)
1 <sup>st</sup> trimester	4200	40	145.64	1.51 (1.10-2.07)	0.84 (0.52-1.36)
2 <sup>nd</sup> /3 <sup>rd</sup> trimesters	2532	31	111.30	2.23 (1.56-3.19)	1.87 (1.15-3.04)
Infant characteristics at birth					
Male gender	74 498	836	3927.27	3.68 (3.17-4.27)	3.66 (3.15-4.25)
Calendar year	NA	NA	NA	1.08 (1.05-1.11)	1.07 (1.04-1.10)
Maternal characteristics					
Age at the 1DG (years)					
18-24	48 227	316	1512.04	Ref.	Ref.
< 18	2917	20	113.67	0.87 (0.55-1.37)	0.81 (0.52-1.29)
25-34	76 599	550	2503.20	1.14 (1.00-1.31)	1.19 (1.03-1.37)
≥ 35	17 713	165	713.87	1.67 (1.38-2.02)	1.60 (1.32-1.94)
Marital Status					
Living alone	21 673	200	911.52	1.31 (1.12-1.53)	1.24 (1.06-1.47)
High school completed (≥ 12 years)	64 849	446	1993.27	0.95 (0.84-1.07)	0.97 (0.85-1.11)
Recipient of social assistance	49 274	418	1963.26	1.26 (1.11-1.42)	1.22 (1.07-1.40)
Maternal psychiatric disorders in the year prior to or during pregnancy					
Other psychiatric disorders <sup>b, c</sup>	15 032	144	625.97	1.35 (1.13-1.61)	1.19 (0.98-1.44)
Maternal comorbidities in the year prior to or during pregnancy					
Chronic/gestational diabetes <sup>d</sup>	12 443	114	493.64	1.46 (1.20-1.78)	1.26 (1.04-1.54)
Chronic/gestational hypertension <sup>d</sup>	8842	96	421.23	1.71 (1.39-2.11)	1.58 (1.28-1.95)

Note: ASD, autism spectrum disorders; ref, reference; HR, hazard ratio; CI, confidence interval; NA, not applicable.

<sup>a</sup> Adjusted for all variables included in the table.

<sup>c</sup> based on ICD-9 and ICD-10 diagnostic codes and prescription filled for antipsychotic medications.

<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 behaviour, unspecified nonpsychotic mental disorder, and drug dependence.

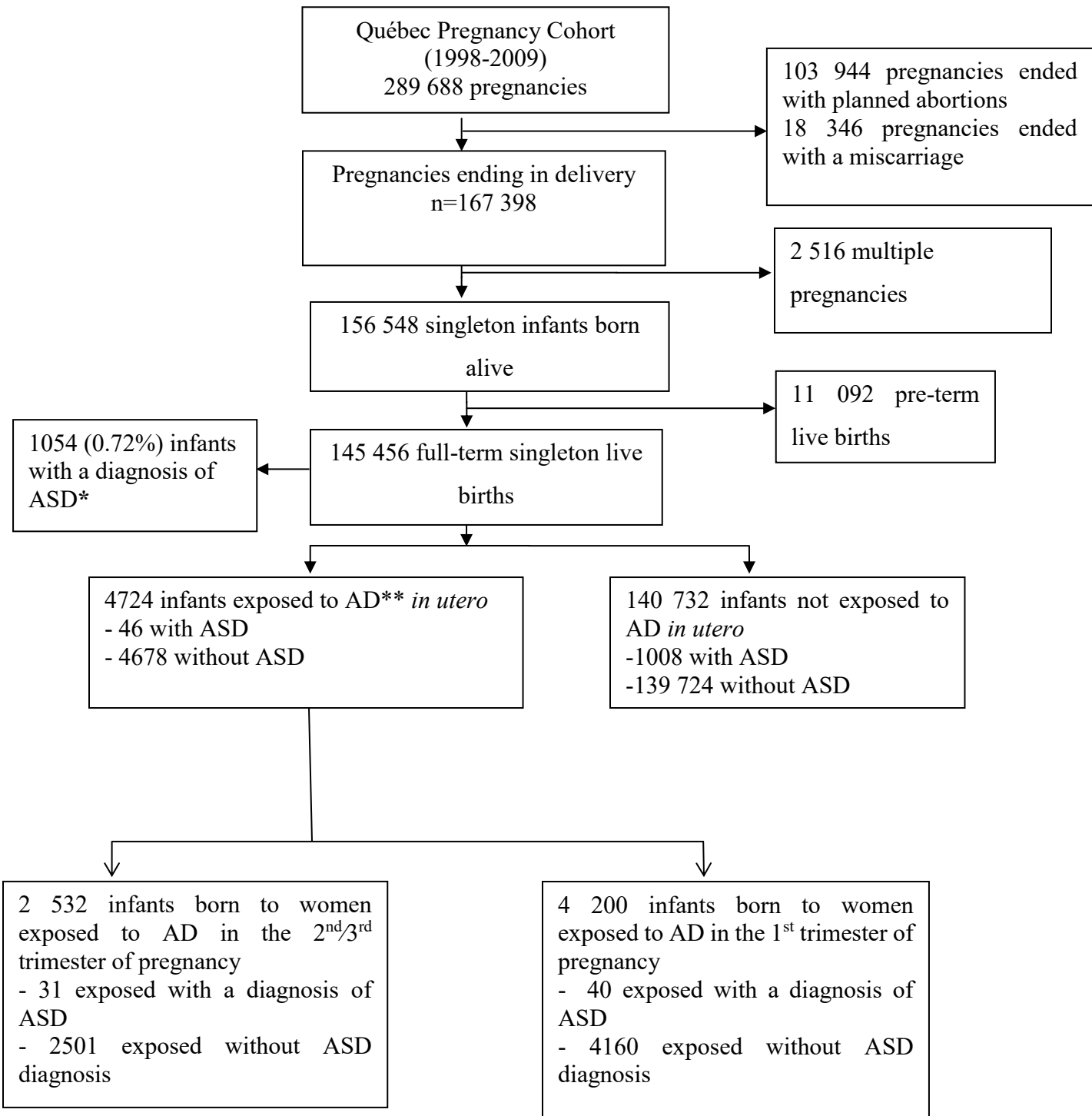
<sup>d</sup> based on ICD-9 and ICD-10 diagnostic codes and prescription filled for diabetes/hypertension medications

**Table 3. Association between exposure to different classes of AD during the 2<sup>nd</sup>/3<sup>rd</sup> trimesters of pregnancy and the risk of ASD.**

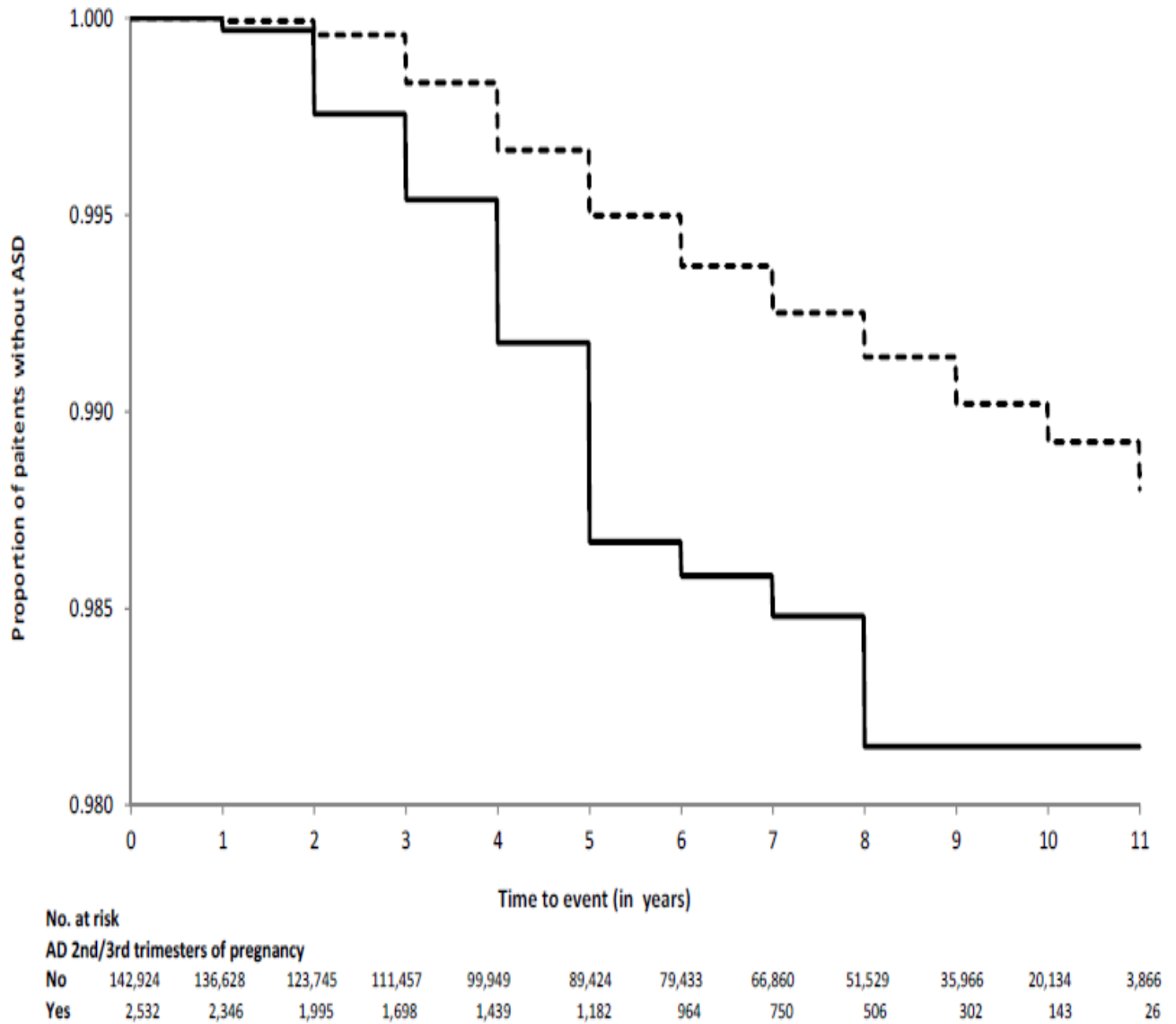
Classes of AD used during the 2 <sup>nd</sup> /3 <sup>rd</sup> trimesters of pregnancy	Infants (n)	ASD Diagnosis (n)	ASD Follow-up no. of person-years	Crude HR 95% CI	Adjusted HR <sup>a</sup> 95% CI
Unexposed	142 924	1023	4728.25	Ref.	Ref.
Only SSRIs	1583	22	80.88	2.27 (1.48-3.46)	2.17 (1.20-3.93)
Only SNRIs	447	2	6.49	1.26 (0.31-5.06)	1.04 (0.20-5.46)
Only MAOIs	1	0	NA	NA	NA
Only tricyclics	229	2	12.09	1.55 (0.38-6.24)	1.03 (0.23-4.61)
Others antidepressants <sup>b</sup>	105	0	NA	NA	NA
Combined use ( $\geq 2$ classes)	167	5	11.73	6.09 (2.53-14.68)	4.39 (1.44-13.32)

Note: NA, not applicable; ref, reference; <sup>a</sup>Adjusted for: use of AD one year prior to 1DG, use of AD in the 1<sup>st</sup> trimester of pregnancy, infant characteristics (sex, year of birth), maternal variables (maternal age at 1DG, high school completed ( $\geq 12$  years), recipient of social assistance, living alone, chronic/gestational hypertension, chronic/gestational diabetes, other psychiatric disorders); <sup>b</sup> bupropion, amoxapine, maprotiline, mirtazapine, trazodone, nefazodone.

**Figure 1. Study population.**



**Figure2. Plots of adjusted Kaplan Meier survival curves for the time to diagnosis of ASD.**



### **5.3 Prevalence and determinants of ADHD medication use between 2001 and 2015 in children**

Soumis et sous révision dans *Birth Defects Research Part A*.

Contribution

- Conception, sélection des études, extraction des données, interprétation des résultats et écriture du manuscrit sous la direction du Dr Bérard.
- Analyse des données sous la direction du Dr Bérard.

Prevalence and determinants of ADHD medication use between 2001 and 2015 in children

Takoua Boukhris, MSc<sup>1,2</sup>, Maxim Lemlin, MSc<sup>1,2</sup>, Odile Sheehy, MSc<sup>2</sup>, and Anick Bérard, PhD<sup>1,2</sup>

**Affiliations:**<sup>1</sup>Faculty of Pharmacy, University of Montreal, Montreal, Quebec, Canada; and

<sup>2</sup>Research Center, CHU Sainte-Justine, Montreal, Quebec, Canada.

**Email address:**

[takoua.boukhris@umontreal.ca](mailto:takoua.boukhris@umontreal.ca)

[maxime.lemlin@umontreal.ca](mailto:maxime.lemlin@umontreal.ca)

[odile.sheehy@recherche-ste-justine.qc.ca](mailto:odile.sheehy@recherche-ste-justine.qc.ca)

**Address correspondence to:**

Anick Bérard

Faculty of Pharmacy

University of Montreal and Research Center CHU Ste-Justine

3175, Côte-Sainte-Catherine, Montréal (Québec), Canada H3T 1C5

Phone: (514) 345-4931 ext.4363

Fax number: (514) 345-4801

Email: [anick.berard@umontreal.ca](mailto:anick.berard@umontreal.ca)

## **Abstract**

**Background:** An increase in attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) medication use has been observed over time. We aimed to: 1) describe the time trends of ADHD medication use among children aged 17 years and under, 2) determine dosages and switches among ADHD medication users, and 3) identify determinants of ADHD medication use in children.

**Methods:** We conducted an observational study using the Quebec Pregnancy/Children Cohort (QPC), which includes data on all pregnancies and children from January 1, 1998, to December 31, 2015. A total of 235 132 singletons liveborn between 1998 and 2015 were identified. Among singletons children, we calculated annual prevalence of ADHD medication use between 2001 and 2015 (overall, by sex and by medication type). Among 29 281 children with ADHD diagnosis, we assessed ADHD medication dosages and switches and predictors of ADHD medication use. Children with Autism spectrum disorder (ASD) were excluded. Children were considered ADHD medication users if they had filled at least one prescription for ADHD medications during the study period. Logistic regression models were used to estimate crude and adjusted odds ratios (OR) with 95% confidence intervals (CIs) to identify factors associated with ADHD medication use.

**Results:** A significant increase in the prevalence of ADHD medication use ( $p < 0.01$ ) was observed, with 67% and 32% of ADHD prescriptions were in boys and girls, respectively. Among children treated with ADHD. Among ADHD medication users, a higher prevalence was observed in children 6-11 years old (80.8%). Methylphenidate was the most used (60.5%). ADHD medication prescriptions were at optimal dosage in 96.7%. Furthermore, 20.4% of children switched to another ADHD medication class or had concomitant use of ADHD medications. Factors significantly associated with ADHD medication use were male sex, ADHD

diagnosis at age 6-11 years, having asthma and epilepsy, and having depression/anxiety. Antidepressant use before the 1<sup>st</sup> ADHD diagnosis was strongly associated with ADHD medication use (aOR, 3.06; 95%CI, 2.21- 4.22).

Maternal psychiatric disorders were predictors of ADHD medication use. Antidepressant use during 2<sup>nd</sup>/3<sup>rd</sup> trimesters of pregnancy was not significantly associated with an increased risk of ADHD medication use.

**Conclusions:** ADHD medication use increased over time, specifically for boys. Overall ADHD medications are prescribed predominantly according to published recommendations. These findings have important implications for clinicians to guide them in treatment decisions and ensure better management of ADHD in children.

**Keywords:** ADHD medications, Prevalence, determinants, Quebec Pregnancy Cohort, longitudinal cohort stud



## **Background**

Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) is a neurodevelopmental disorder characterized by hyperactivity and impulsivity with the inability to concentrate as per the 10th edition of the International Classification of Diseases (ICD-10).<sup>1</sup> To date meta-regression analyses have estimated the worldwide ADHD prevalence was between 5.29% and 7.1% in children/adolescents.<sup>2</sup> In the past few decades, an increased prevalence of ADHD medication use has been reported in several countries, including the UK and the USA, raising concerns about the over-diagnosis of ADHD.<sup>3-5</sup> Along with the observed increase of ADHD diagnoses, the drastic use of ADHD medication in children remains controversial. Pharmacological treatments for ADHD are recommended if the psychological interventions have been unsuccessful or are unavailable for children with ADHD.<sup>6</sup> Indeed, methylphenidate and amphetamine-based stimulants have been the most widely used and are considered as the first line of pharmacological treatment for ADHD.<sup>7,8</sup>

Previous publications have reported a higher rate of ADHD medication prescribing over the last two decades. Recently, 2 studies provided an update on ADHD medications prescribing trends in the UK and Canada.<sup>9,10</sup> The authors found an increase of ADHD medications prescribing in all age groups and according to sex. However, few studies have investigated potential determinants that could partly explain the increase of ADHD prescriptions over time. Therefore, it seems of importance for clinicians to have information available on potential predictors of ADHD medication use, which may guide them in treatment decisions and ensure better follow-up of children with ADHD. Therefore, we aimed to: (1) estimate the annual prevalence rates of ADHD medication use in children between 2001-2015, stratified by sex, , and ADHD

medication types; (2) determine the percentage of switches and dosages characteristics of ADHD medications; and (3) identify the potential determinants of ADHD medication use.

## **Methods**

This study was performed using data from an ongoing population-based cohort, the Quebec Pregnancy/Children Cohort (QPC) described in Bérard and Sheehy.<sup>11</sup> The QPC is composed of all pregnancies that occurred between January 1<sup>st</sup>, 1998 and December 31, 2015 in Quebec (n=262 125 women; 442 079 pregnancies) and were prospectively recorded. The QPC was built by the linkage of 4 of the provinces' healthcare databases; Régie de l'Assurance Maladie du Québec (RAMQ) – medical services (diagnoses based on the International Classification of Disease, Ninth Revision [ICD-9], medical procedures, socio-economic status of women, and prescribers) and medications through Quebec's Public Prescription Drug Insurance database (drug name, start date, dosage, and duration); MED-ECHO – Quebec hospitalization archives (in-hospital diagnoses [ICD-9 and ICD-10] and medical procedures, gestational age); Institut de la Statistique du Québec (ISQ) (births and deaths, gestational age and birth weight); and Ministère de l'Éducation et de l'Enseignement supérieur (MEES). Data from each database were linked through a unique patient encrypted identifier. The QPC provides a prospective follow-up from one year before the 1DG, during pregnancy, and until December 2015 for mothers and their children.

## **Study population**

Using Quebec pregnancy/children cohort, we identified all singleton children between January 1<sup>st</sup>, 1998 and December 31, 2015 were considered. This cohort of children was used to describe ADHD medication use, dosage characteristics and determinant of ADHD medication use. We calculated annual prevalence of ADHD medication use regardless of receiving ADHD diagnosis

In order to determine predictors of ADHD medication use, we restricted our analyses to singleton children with at least one ADHD diagnosis who were born prior to 2013 (Figure 1). ADHD diagnosis was retrieved from the medical service database of RAMQ and MedEcho database using ICD-9 and ICD-10 codes. In addition, for all analyses, children with an autism spectrum disorder (ASD) diagnosis were excluded (see eMethods in Additional file 1).

### **ADHD medication use**

Within the QPC, we identified all ADHD medication prescriptions, retrieved through Quebec's Public Prescription Drug Insurance database (RAMQ) using Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) Classification System codes (see eTable 1 in Additional file 1). Children were considered ADHD medication users if they had filled at least one prescription for ADHD medications.

We considered the following classes: psychostimulant (i.e. methylphenidate, amphetamine mixed salts, lisdexamfetamine, and dexamphetamine) and non-psychostimulant (i.e. atomoxetine, guanfacine). Of note, although clonidine is not officially approved by Health Canada for use in children, physicians will prescribe it "off-label" as treatment for children with ADHD<sup>12-14</sup>, thus we considered it as non-psychostimulant ADHD medication.

### **Statistical analysis**

Between 2001 and 2015, the annual prevalence of overall ADHD medication use was calculated by summing up the number of children taking the medication (at least one prescription filled for ADHD medication) divided by the total number of children in the same calendar year between We did the same calculation to estimate the annual prevalence of ADHD medications stratified by sex, Trend analyses of annual overall ADHD medication use, as well as those stratified by sex were performed using Cochran-Armitage trend test. The annual prevalence rate

of ADHD medication use was also stratified by different types of ADHD. The numerator corresponds to the number of children with at least one prescription filled of a given type of ADHD drugs in a particular year, whereas the denominator corresponds to the total number of children in that particular year. The yearly prevalence of ADHD medication use was expressed as the number of exposed children per 1000 children.

### **Dosage characteristics**

Specifically, among a cohort of children with ADHD diagnosis, we calculated the daily dosage for each dispensed ADHD medication prescription by multiplying the number of drugs per day by the dosage. The number of drugs per day was calculated by dividing the amount of the drug by the duration of prescription. The daily dosage was compared to the recommended optimal range according to published guidelines in Canada.<sup>15</sup> Given that lower dosages are often prescribed at the initiation of medication intake<sup>16</sup>, this clinical reality may lead to a decrease in the estimation of the overall daily dosage. As such, we used the lower range of what is recommended as the minimum threshold of pharmacotherapy efficacy.<sup>15</sup> Thus, the daily dosage for each ADHD prescription was classified into three categories: optimal dosage, sub-dosage or over-dosage. For a given ADHD medication, the percentage of prescriptions with optimal dosage was estimated by dividing the number of all prescriptions optimally prescribed by the total number of prescriptions for a given ADHD medication. We did the same calculation to quantify the prescription with sub-dosage and over-dosage for each ADHD medications. This calculation was done among children aged 6 years or older given that the recommended age of ADHD pharmacotherapy initiation is 6 years.<sup>15</sup> As secondary analyses, we repeated the calculations among children aged less than 6 years.

To evaluate the patterns of ADHD medication use, we examined the percentage of children who had only used one ADHD medication class among children treated with ADHD. We also determined the percentage of children who had at least one ADHD medication class switch throughout their follow-up.

### **Determinants of use**

In order to assess the potential determinants of ADHD medication use, we considered the following variables: children's characteristics (sex, low birth weight [ $<2500\text{g}$ ], prematurity [ $<37$  weeks], age at 1st ADHD diagnosis, treating physician's specialty), comorbidities before the 1st ADHD diagnosis (asthma, epilepsy, depression/anxiety/bipolar disorder) (see eMethods in Additional file 1), antidepressant use before the 1st ADHD diagnosis, emergency department visit/hospitalisation before the 1st ADHD diagnosis, maternal characteristics (socioeconomic variables on the 1st day of gestation [1DG], including maternal age, receipt of social assistance, area of residence [urban/rural]), maternal comorbidities in the year prior or during pregnancy (chronic/gestational diabetes, chronic/gestational hypertension, depression/anxiety/bipolar disorder, other psychiatric disorders, maternal history of ADHD) (see eMethods in Additional file 1), gestational use of antidepressants during 1st trimester, antidepressant use during 2nd/3rd trimester of pregnancy (see eMethods and eTable 2 in Additional file 1), as well as calendar year. Crude and adjusted odds ratios (OR) with 95% confidence intervals (95%CI) were calculated using unconditional logistic regression models to identify predictors of ADHD medication use.

All analyses were performed with the SAS software (SAS Institute) version 9.3. Differences were considered statistically significant if the 95%CIs did not overlap 1.0 and if  $P < .05$  (2-tailed).

## Results

A total of 235 132 singletons were analysed (Figure 1). In the overall cohort, we found that 8.1% of children received at least one prescription filled for an ADHD medication, of which, 0.2% received first prescription younger than 3 years old, 9.0% received first ADHD prescription at age 3-5years, 80.8% were received at aged 6-11 years, and 12.2% were received at 12 years and older. Boys were more likely to receive ADHD medications than girls (67.3% vs 32.1%). Methylphenidate was the most used (60.5%).

### Trends in ADHD medication use prevalence in children

Between 2001 and 2015 we observed a significant increase in the annual prevalence of overall ADHD medication use ( from 0.2 per 1000 to 22.9 per 1000 infants) and ADHD diagnosis (from 1.7 per 1000 to 29.5 per 1000 infants) (Cochran-Armitage Trend test:  $p < 0, 01$ ) (Figure 2). Among cohort with ADHD medication, we also observed that annual prevalence rates of ADHD medication use significantly increased over time, according to the gender with the highest rates for boys (Figure 3). We observed a higher increase in methylphenidate among children over the study period (see eFigure 1 in Additional file 1).

### Dosage characteristics and switches

A total of 29 281 children had at least one ADHD diagnosis. Among them, we identified 900 772 ADHD medication prescriptions during the study period, of which 885 805 were received at the age of 6 or older. As shown in Table 1, we found that 96.7% of overall ADHD medication prescriptions were at optimal dosage, compared to 0.7% and 2.6% at sub-dosage and over-dosage, respectively. Guanfacine and atomoxetine, two non-psychostimulants, were prescribed at optimal dosage in 99.9 % and 99.3% of children, respectively. Ritalin® had the highest percentage of over-dosed prescriptions (6.5%) (Table 1).

As part of our secondary analyses, we examined the dosage characteristics for all prescriptions received at age 5 or below (Table 1); we found that 97.5% of overall ADHD medication prescriptions were at optimal dosage, whereas 2.1% and 0.4% were at sub-dosage and over-dosage, respectively. In addition, novo-methylphenidate and guanfacine were prescribed at optimal dosage.

Among treated children with ADHD, we found that 79.6% children had used only one class of ADHD medications (98.2% of psychostimulant vs 1.8% non-psychostimulant). In contrast, 20.4% of children switched to another class of ADHD medications or had concomitant use of another ADHD medication class; of which 89.9% switched from a psychostimulant to a non-psychostimulant at least once during the study period, and 8.2% and 1.9% of children had switched from non-psychostimulant to psychostimulant and had concomitant use of both classes, respectively.

Predictors of ADHD medications use we identified 29 281 children with at least one ADHD diagnosis, of which 17 886 (61.0 %) had at least one prescription for an ADHD medication (Figure 1). Methylphenidate was the most used ADHD medication across all age groups (see eTables 3a and 3b in Additional file 1).

Table 2 presents the identified determinants of ADHD medication use among children with ADHD. Male sex increased the likelihood of using an ADHD medication (aOR, 1.16; 95%CI, 1.10-1.22). Furthermore, potential determinants significantly associated with ADHD medication use were low birth weight, having a first ADHD diagnosis at age 6-11 years, having asthma and epilepsy, having depression/anxiety/bipolar disorder, and having at least one visit to the emergency department/hospitalization (Table 2). Use of antidepressants before having been diagnosed with ADHD was strongly associated with ADHD medications use (aOR, 3.06;

95%CI, 2.21-4.22). We also found that ADHD medication use was significantly associated with the following factors: younger maternal age (<18), receipt of social assistance, being an urban dweller, maternal history of ADHD and psychiatric disorders other than depression, and antidepressant use in 2nd/3rd trimesters of pregnancy (Table 2).

## **Discussion**

Our study reveals an increasing trend of ADHD medication use in Quebec children between 2001 and 2015. Our results are in line with findings from a number of epidemiological studies in Canada<sup>10,17</sup> and across other countries such as UK, US, and Denmark.<sup>9,18,19</sup> This observed increase could be partly explained by several factors: 1) increasing physician's awareness and better assessment of ADHD in children and adolescents, although biological markers for ADHD diagnoses have not yet been discovered; 2) persistence of this disorder in children diagnosed with ADHD; 3) rise in duration of a pharmacological approach to treat ADHD<sup>20</sup>; 4) and subsequently the continuation of ADHD treatment as long as it remains effective<sup>21</sup>; and 5) positive attitude towards ADHD medication use among children.<sup>22</sup> The greatest prevalence of ADHD medication use was observed in boys, which concurs with several previous studies.<sup>9,10,17</sup>, and could be explained by the fact that ADHD is under-recognised and underdiagnosed in girls<sup>23</sup> given that girls are less likely to express hyperactive/impulsive symptoms when compared with boys with ADHD.<sup>24</sup> Additionally, we found that methylphenidate was the most common ADHD medication used among children, as observed in several studies.<sup>9,19,25</sup> This result is in line with the current Canadian guidelines for ADHD treatment. Specifically, psychostimulants including methylphenidate are recommended as the first line pharmacological treatment whereas non-psychostimulants such as atomoxetine would be considered as second line treatments in children/adolescents.<sup>15</sup>



Interestingly, our result regarding ADHD medication dosage characteristics highlight that 96.7% of prescriptions were received according to guidelines for children diagnosed with ADHD. Nonetheless, 0.7% had of children been given sub-dosed prescriptions, which may be due to the fact that physicians were more conservative when it comes to prescribe ADHD over-recommendations for fear of potential effects sides of drugs. We observed 20.4% of children who had switched to another class of ADHD medication, of which 89.9% had switched from a psychostimulant to a non-psychostimulant. This once again is accordance with the recommended course of therapy, where children used a psychostimulant first then switched to a non-psychostimulant as they tend to have less side-effect.<sup>26</sup> However, most children with an ADHD diagnosis use only one medication class, predominantly a psychostimulant, which is in concordance with studies reporting that psychostimulants are the most prescribed medications for ADHD<sup>27-29</sup> given that they grant a higher pharmacological response.<sup>30-32</sup>

We identified several determinants of ADHD medication use, including the child's characteristics such us low birth weight, and having epilepsy and asthma. The male sex was significantly associated with the probability of ADHD medication use, which concurs with several studies.<sup>10,17,33,34</sup> Taking into account potential predictors, including the diagnosis of depression, the use of antidepressants was found to be associated with an increased ADHD medication use, which may be due to the occasional off-label use of antidepressants to treat ADHD symptoms.<sup>35,36</sup> The most common class of antidepressants used among children without a diagnosis of depression was selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) (see eTable 4 in Additional file 1). Additionally, children whose mothers have a history of ADHD or psychiatric disorders were more likely to receiving ADHD medication. This could be explained by the fact that mothers with ADHD or psychiatric disorders had a more positive attitude towards ADHD

pharmacotherapy<sup>22</sup>, and physicians were then more likely to prescribe an ADHD medication. Antidepressant use during 2nd/3rd trimesters of pregnancy was not associated with a significantly increased risk of being treated with ADHD medications. **Strengths and**

### **limitations**

Our study has a number of strengths. It is the first study to examine the dosage characteristics of ADHD medication and switches. We used a large population-based cohort, the QPC, which allowed us to have a large sample size of children, and thus to obtain accurate information on potential predictors of ADHD medication use. Given the nature of the data collected in Quebec, we are able to analyse data on prescriptions filled in a pharmacy, which is a strength because it is more reflective of actual use than physician prescription data, and we do not have to rely on self-reports of medication use that may introduce recall bias. Additionally, using the QPC allowed us to have accurate information on the exact date of birth and prescription fillings; hence, we could precisely estimate prevalence rates of ADHD medication use according to the age of children. Despite these strengths, our study has some limitations. Firstly, data on ADHD medication use based on filled prescriptions may not necessarily reflect actual use. However, it has been reported that the evaluation of prescription filling patterns represents the most accurate data source of estimating actual medication intake in large populations.<sup>37,38</sup> ADHD diagnoses were not validated in our study. Although there is no biological test for ADHD, the procedure to make a diagnosis of ADHD is not easy and is standardized requiring completing different assessments, including behavioral and medical history, and psycho-educational evaluation. Nevertheless, regarding the analysis of determinants of ADHD medication use, we restricted analysis to children with ADHD diagnosis minimizing ADHD medication use misclassification given that ADHD drugs, including stimulants, are specific to ADHD. Furthermore, among the

children with an ADHD diagnosis, 61% were pharmacologically treated, which is consistent with other studies.<sup>17,39</sup> This is even more reassuring given that dispensed medication have been validated within the QPC.<sup>37</sup> Given that we were able to explore the speciality of the prescribing physician, we found that more than half of the children were diagnosed by and given a prescription by a specialist (pediatricians, psychiatrists and neurologists), thus increasing the validity of our findings. Including clonidine in our analyses could lead to overestimate the prevalence of ADHD medication use. However, we found similar results when we excluded clonidine from analyses.

### **Conclusion**

This study confirms that ADHD medication use in children has increased over time. In addition, the results point out that ADHD medication was predominantly prescribed according to published guidelines. Several factors were associated with ADHD medication use among children. The duration of treatment and mean or median number of prescriptions per child is also of interest to explore. In addition, further research is needed to investigate patterns of off-label use of ADHD medication, specifically among preschool-aged children, to ensure appropriate clinical monitoring of ADHD for this specific at-risk population.

### **Declarations**

Ethics approval: This study was approved by the research ethics board of the CHU Sainte-Justine Research Center. The linkage between administrative databases was authorized by “the Commission d’accès à l’information du Québec”.

Consent for publication: "Not applicable"

Availability of data and material: All data generated or analysed during this study are included in this published article [and its supplementary information files].

Competing interests: AB is a consultant for plaintiffs in litigations involving antidepressants and birth defects. TB, ML, and OS report no potential conflicts of interest.

Funding: This study was funded by the Canadian Institutes of Health Research (CIHR). The authors have indicated they have no financial relationships relevant to this article to disclose. The funding sources had no role in the design and conduct of the study; collection, management, analysis, and interpretation of the data; preparation, review, or approval of the manuscript; and decision to submit the manuscript for publication.

Authors' contributions

AB had full access to all of the data and take responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis.

Study concept and design: TB, ML, OS, and AB.

Acquisition of data: TB, ML, OS, and AB.

Analysis and Interpretation of data: All authors.

Drafting the manuscript: TB, ML, and AB.

Critical revision of the manuscript and important intellectual content: All authors.

Obtained funding: AB.

Administrative, technical, or material support: All authors.

Study supervision: AB.

All authors read and approved the final manuscript.

Acknowledgments: "Not applicable"

Authors' information : AB is the holder of a FRQ-S research chair on Medications and Pregnancy, and is on the endowment research Chair of the Famille Louis-Boivin for 'Medications, Pregnancy and Lactation' at the Faculty of Pharmacy of the University of Montreal.

## References

1. WHO. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision Geneva 1997.
2. Willcutt EG. The prevalence of DSM-IV attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-analytic review. *Neurotherapeutics*. 2012;9(3):490-499.
3. Visser SN, Danielson ML, Bitsko RH, et al. Trends in the parent-report of health care provider-diagnosed and medicated attention-deficit/hyperactivity disorder: United States, 2003-2011. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2014;53(1):34-46 e32.
4. McCarthy S, Wilton L, Murray ML, Hodgkins P, Asherson P, Wong IC. The epidemiology of pharmacologically treated attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children, adolescents and adults in UK primary care. *BMC Pediatr*. 2012;12:78.
5. Man KK IP, Hsia Y, Chan EW, Chui CS, Lam MP, et al. ADHD drug prescribing trend is increasing among children and adolescents in Hong Kong. *J Atten Disord* 2014.
6. 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.

7. Krull, K. R. Attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: Treatment with medications (M. Augustyn, Ed). UpToDate 2016. Disponible au: <https://www.uptodate.com/contents/attention-deficit-hyperactivity-disorder-in-children-and-adolescents-treatment-with-medications>.
8. Seixas M, Weiss M, Muller U. Systematic review of national and international guidelines on attention-deficit hyperactivity disorder. *J Psychopharmacol*. 2012;26(6):753-765.
9. Renoux C, Shin JY, Dell'Aniello S, Fergusson E, Suissa S. Prescribing trends of attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) medications in UK primary care, 1995-2015. *Br J Clin Pharmacol*. 2016;82(3):858-868.
10. Morkem R, Patten S, Queenan J, Barber D. Recent Trends in the Prescribing of ADHD Medications in Canadian Primary Care. *J Atten Disord*. 2017:1087054717720719.
11. Berard A, Sheehy O. The Quebec Pregnancy Cohort--prevalence of medication use during gestation and pregnancy outcomes. *PLoS One*. 2014;9(4):e93870.
12. Kratochvil CJ. New ADHD treatment options on the horizon. *Advanced Studies in Medicine* 2002;2:915-918.
13. Shier AC, Reichenbacher T, Ghuman HS, Ghuman JK. Pharmacological treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: clinical strategies. *J Cent Nerv Syst Dis*. 2013;5:1-17.
14. Swanson JM, Flockhart D, Udreá D, Cantwell D, Connor D, Williams L. Clonidine in the treatment of ADHD: questions about safety and efficacy. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 1995;5:301-304. .

15. Canadian Attention Deficit Disorder Resource Alliance. Canadian ADHD Practice (CAP) guidelines (3rd ed.). Toronto, Ontario, Canada: CADDRA; 2011.
16. 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.
17. Brault MC, Lacourse E. 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.
18. Burcu M, Zito JM, Metcalfe L, Underwood H, Safer DJ. Trends in Stimulant Medication Use in Commercially Insured Youths and Adults, 2010-2014. *JAMA Psychiatry.* 2016;73(9):992-993.
19. Bachmann CJ, Wijlaars LP, Kalverdijk LJ, et al. Trends in ADHD medication use in children and adolescents in five western countries, 2005-2012. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2017;27(5):484-493.
20. Abbas S, Ihle P, Adler JB, et al. Psychopharmacological Prescriptions in Children and Adolescents in Germany. *Dtsch Arztebl Int.* 2016;113(22-23):396-403.
21. Wong IC, Asherson P, Bilbow A, et al. Cessation of attention deficit hyperactivity disorder drugs in the young (CADDY)--a pharmacoepidemiological and qualitative study. *Health Technol Assess.* 2009;13(50):iii-iv, ix-xi, 1-120.
22. Al-Haidar FA. Parental attitudes toward the prescription of psychotropic medications for their children. *J Family Community Med.* 2008;15(1):35-42.
23. Sayal K, Prasad V, Daley D, Ford T, Coghill D. ADHD in children and young people: prevalence, care pathways, and service provision. *Lancet Psychiatry.* 2017.

24. Biederman J, Kwon A, Aleardi M, et al. Absence of gender effects on attention deficit hyperactivity disorder: findings in nonreferred subjects. *Am J Psychiatry*. 2005;162(6):1083-1089.
25. Boland F, Galvin R, Reulbach U, et al. Psychostimulant prescribing trends in a paediatric population in Ireland: a national cohort study. *BMC Pediatr*. 2015;15:118.
26. Quintana H, Cherlin EA, Duesenberg DA, et al. Transition from methylphenidate or amphetamine to atomoxetine in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder--a preliminary tolerability and efficacy study. *Clin Ther*. 2007;29(6):1168-1177.
27. Garfield CF, Dorsey ER, Zhu S, et al. Trends in attention deficit hyperactivity disorder ambulatory diagnosis and medical treatment in the United States, 2000-2010. *Acad Pediatr*. 2012;12(2):110-116.
28. Greenhill LL. Pharmacologic treatment of attention deficit hyperactivity disorder. *Psychiatr Clin North Am*. 1992;15(1):1-27.
29. Reid R, Maag JW, Vasa SF, Wright G. Who are the children with ADHD: a school-based survey. *J Spec Educ* 1994;28:117-137.
30. Vaughan BS, Kratochvil CJ. Pharmacotherapy of ADHD in young children. *Psychiatry (Edgmont)*. 2006;3(8):36-45.
31. RA B. A review of stimulant drugresearch with hyperactive children. *J Child Psychol Psychiatry*. 1977;18(137-65).
32. Arnold L. Methylphenidate vs. amphetamine:a comparative review. *J Attention Dis* 2000;3:200-211.



33. Cox ER, Motheral BR, Henderson RR, Mager D. Geographic variation in the prevalence of stimulant medication use among children 5 to 14 years old: results from a commercially insured US sample. *Pediatrics*. 2003;111(2):237-243.
34. Chen CY, Yeh HH, Chen KH, Chang IS, Wu EC, Lin KM. Differential effects of predictors on methylphenidate initiation and discontinuation among young people with newly diagnosed attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2011;21(3):265-273.
35. Yamamoto A, McCormick MC, Burris HH. Disparities in antidepressant use in pregnancy. *J Perinatol*. 2015;35(4):246-251.
36. Popper CW. Antidepressants in the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Clin Psychiatry*. 1997;58 Suppl 14:14-29; discussion 30-11.
37. 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.
38. 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.
39. Hauck TS, Lau C, Wing LLF, Kurdyak P, Tu K. ADHD Treatment in Primary Care: Demographic Factors, Medication Trends, and Treatment Predictors. *Can J Psychiatry*. 2017;62(6):393-402.

## **Figure legends**

Figure 1. Flowchart of study population

\*\*ADHD indicates attention deficit with or without hyperactivity; \*ASD indicates autism spectrum disorder.

Figure 2. Annual Prevalence of overall ADHD medication use by sex in Quebec Children from 1998 to 2015.

The graph represents the annual Prevalence of overall ADHD medication use stratified by sex in Quebec children. Continuous line represents the time trends of ADHD medication use among boys. The broken line indicates the time trends of ADHD medication use among girls. The dotted line indicates the time trends of overall ADHD medication use in children.

**Table 1. Dosage characteristics of ADHD medications among children with ADHD.**

ADHD** medication	Range according to published guidelines*	≥6 years old			<6 years old		
		Optimal dosage n (%)	Sub-dosage n (%)	Over-dosage n (%)	Optimal dosage n (%)	Sub-dosage n (%)	Over-dosage n (%)
<b>Overall ADHD medication</b>		745 719 (96.7)	5747 (0.7)	19 823 (2.6)	11 450 (97.5)	242 (2.1)	52 (0.4)
<b>Psychostimulants</b>							
Dexamphetamine	Tablet: 5mg-40mg; Spansule: 10mg-40mg	21 391 (94.7)	909 (4.0)	285 (1.2)	1147 (92.6)	78 (6)	13 (1.0)
Lisdexamphetamine	20mg-60mg	92 889 (98.9)	608 (0.6)	356 (0.3)	464 (96.2)	15 (3)	3 (0.6)
Amphetmamine salts	5mg-30mg	74 699 (95.1)	212 (0.2)	3615 (4.6)	743 (98.4)	5 (0.6)	7 (0.9)
Methylphenidate		465 250 (96.0)	5747 (0.7)	19 823 (2.5)	8881 (98.1)	143 (1.5)	27 (0.3)
Methylphenidate HCLt (concerta ®)	18mg-54mg	249 607 (94.6)	1878 (0.7)	12 242 (4.6)	1154 (99.5)	4 (0.3)	1 (0.1)
Methylphenidate HCLt (Biphentin ®)	10mg-60mg	116 027 (97.9)	718 (0.6)	1750 (1.4)	2348 (98.9)	13 (0.5)	11 (0.4)
Overall Ritalin®		7978 (89.7)	328 (3.6)	582 (6.5)	432 (86.9)	56 (11)	9 (2)
Ritalin ®	10mg-60mg	5944 (87.9)	261 (3.8)	553 (8.1)	320 (83.3)	55 (14)	9 (2)
Ritalin SR ®	20mg-60mg	2034 (95.4)	67 (3.1)	29 (1.3)	112 (99.1)	1 (0.8)	0 (0.0)
<b>Generic medication</b>							
PMS ®-Methylphenidate	5mg-60mg	87 148 (98.)	1020 (1.1)	499 (0.5)	4940 (98.4)	70 (1)	6 (0.1)
Novo-Methylphenidate ®	6<=age<=12 : 18mg-72mg; age>12: 18mg-90mg	4490 (99.1)	31 (0.6)	7 (0.1)	7 (100.0)	0 (0)	0 (0)
<b>Non-psychostimulants</b>							
<b>Atomoxetine</b>	6<=age<=12 : 0,5mg/kg/j- 60mg/kg/j;	79 300 (99.3)	33 (0.1)	487 (0.6)	188 (98.4)	1 (0.5)	2(1)

	age>12: 0,5mg/kg/j- 100mg/kg/j Age min for ≥6 years = 18kg <sup>‡</sup> Age min<6 years = 9 kg <sup>‡</sup>						
<b>Guanfacine</b>	1mg-7mg	12 190 (99.9)	10 (0.1)	0 (0)	27 (100.0)	0 (0)	0 (0)
<b>Clonidine</b>	Not available	-	-	-	-	-	-

Canadian attention deficit hyperactivity disorder resource alliance (CADDRA): Canadian ADHD practice guidelines [Internet]. 3rd ed. Toronto: CADDRA; 2011. [cited 2011 Jun 1]. Available from: <http://www.caddra.ca/cms4/pdfs/caddraGuidelines2011.pdf> [https://caddra.ca/pdfs/Medication\\_Chart\\_English\\_QUEBEC.pdf](https://caddra.ca/pdfs/Medication_Chart_English_QUEBEC.pdf); <sup>‡</sup>WHO updated growth charts (predominantly Breast fed infants, data from 6 countries.<http://www.who.int/childgrowth>; Developed b (2000). by the National Center for Health Statistics in collaboration with the National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion <http://www.cdc.gov/growthcharts>; HCL, chlorydrate,\*\* ADHD, attention deficit with/without hyperactivity.

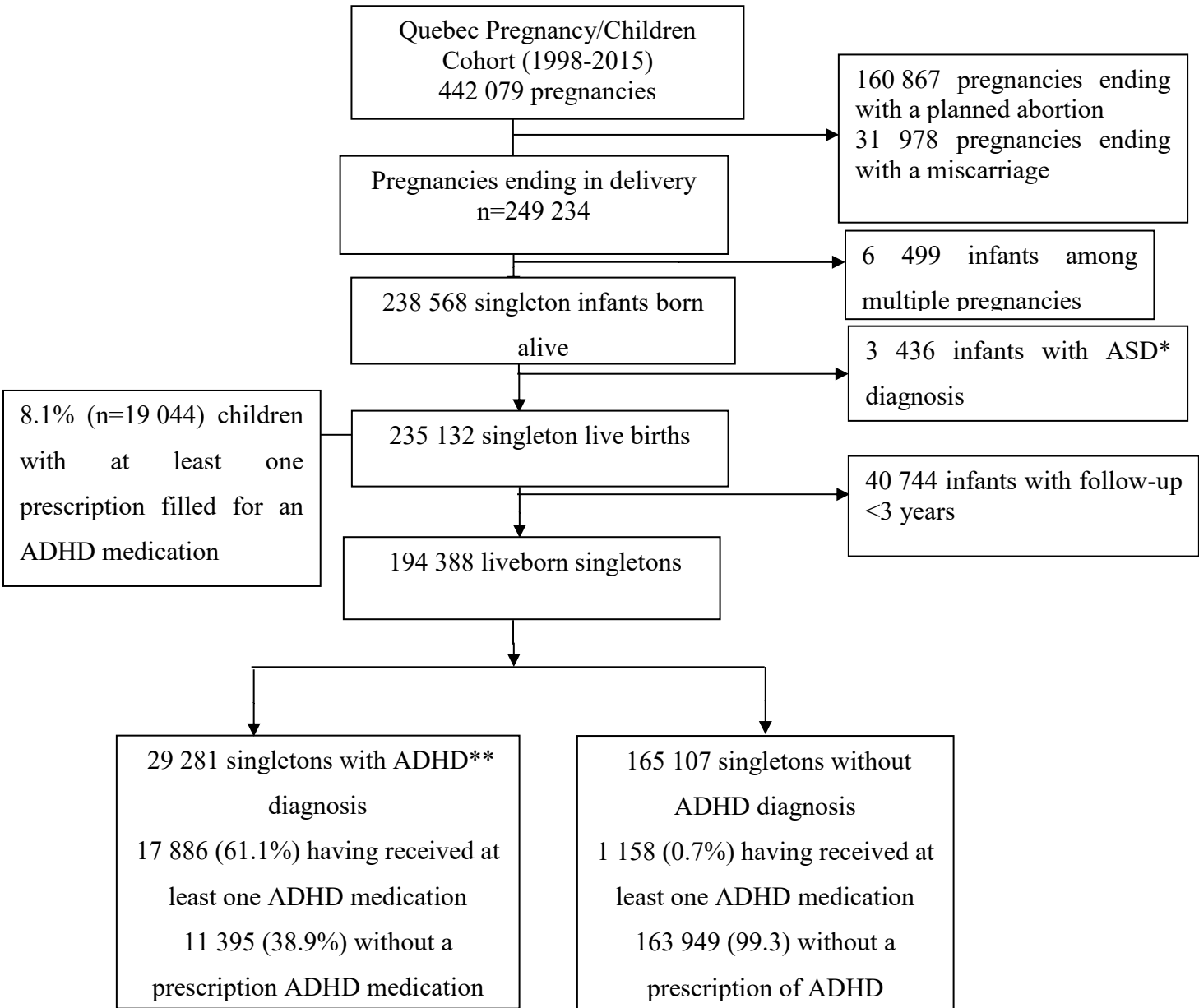
**Table 2. Determinants of ADHD medication use among children with ADHD.**

	Users of ADHD* medication (n=17 886)	Nonusers of ADHD Medication (n=11 395)	Unadjusted OR (95% CI)	Adjusted OR <sup>a</sup> (95%CI)
	N(%)			
<b>Children characteristics</b>				
Male sex	12 030 (67.3)	7377 (64.7)	1.18 (1.12-1.24)	1.16 (1.10-1.22)
Birth weight < 2500g	1370 (7.7)	641 (5.6)	1.40 (1.27-1.54)	1.18 (1.04-1.33)
Prematurity	1759 (9.8)	898 (7.9)	1.27 (1.17-1.38)	1.01 (0.91-1.12)
<b>Age at 1<sup>st</sup> Diagnosis</b>				
<6 years	1989 (11.12)	1606 (14.06)	1.00 (reference)	1.00 (reference)
6 -11 years	13 528 (75.6)	7821 (68.4)	1.39 (1.30-1.50)	1.45 (1.34-1.57)
12-17 years	2369 (13.2)	1968 (17.3)	0.97 (0.88-1.06)	0.88 (0.79-0.97)
<b>Comorbidities before 1<sup>st</sup> ADHD diagnosis</b>				
Asthma <sup>b</sup>	12 025 (67.2)	5541(48.6)	2.16 (2.06-2.16)	1.91 (1.82-2.01)
Epilepsy <sup>b</sup>	568 (3.2)	197 (1.7)	1.86 (1.58-2.19)	1.52 (1.27-1.80)
Depression/Anxiety/Bipolar disorder <sup>c</sup>	3217 (18.0)	1694 (14.9)	1.29 (1.20-1.38)	1.22 (1.13-1.31)
<b>Health services utilization before 1<sup>st</sup> ADHD diagnosis</b>				
Antidepressant use	270 (1.5)	47 (0.4)	3.70 (2.71-5.04)	3.06 (2.21-4.22)
Emergency department visit/hospitalisation	17 259 (96.5)	10 839 (95.1)	1.41 (1.25-1.58)	1.17 (1.03-1.33)
<b>Physician speciality</b>				
General Practitioner (GP)	7521 (42.0)	5039 (44.2)	1.00 (reference)	1.00 (reference)
Others*	10 365 (57.9)	6356 (55.8)	1.09 (1.04-1.14)	1.00 (0.95-1.05)
<b>Maternal characteristics at 1<sup>st</sup> DG</b>				
<b>Maternal age</b>				
18-24	8249 (46.1)	4405 (38.7)	1.00 (reference)	1.00 (reference)
<18	712 (4.0)	226 (2.0)	1.68 (1.44-1.96)	1.48 (1.26-1.74)
25-34	7532 (42.1)	5804 (50.9)	0.69 (0.65-0.72)	0.79 (0.75-0.83)
≥35	1393 (7.8)	960 (8.4)	0.77 (0.70-0.84)	0.83 (0.75-0.91)
Recipient of social assistance	7465 (41.7)	2205 (19.3)	2.98 (2.82-3.15)	2.68 (2.53-2.84)
Area of residence ( urban vs rural)	3402 (19.0)	2097 (18.4)	1.04 (0.98-1.10)	1.19 (1.12-1.27)
<b>Maternal comorbidities in the year prior to or during pregnancy</b>				
Chronic/gestational diabetes <sup>b</sup>	1438 (8.0)	891 (7.8)	1.04 (0.94-1.12)	1.02 (0.93-1.12)
Chronic/gestational hypertension <sup>b</sup>	1846 (10.3)	1162 (10.2)	1.01 (0.93-1.09)	0.96 (0.89-1.05)
ADHD <sup>b</sup>	61 (0.3)	23 (0.2)	1.69 (1.04-2.73)	1.37 (0.82-2.26)
Depression/anxiety/bipolar disorder <sup>c</sup>	3217 (18.0)	1694 (14.8)	1.25 (1.17-1.33)	0.97 (0.90-1.04)

Other psychiatric disorders <sup>b,d</sup>	3101 (17.3)	1274 (11.2)	1.66 (1.55-1.78)	1.30 (1.20-1.41)
<b>Health services utilization</b>				
Antidepressant use in 1 <sup>st</sup> trimester	991 (5.5)	404 (3.6)	1.59 (1.41-1.79)	1.11 (0.94-1.30)
Antidepressant use in 2 <sup>nd</sup> /3 <sup>rd</sup> trimesters of pregnancy	606 (3.4)	229 (2.0)	1.70 (1.46-1.99)	1.18 (0.99-1.44)
<b>Calendar year</b>	NA	NA	0.97 (0.97-0.98)	0.97 (0.96-0.98)

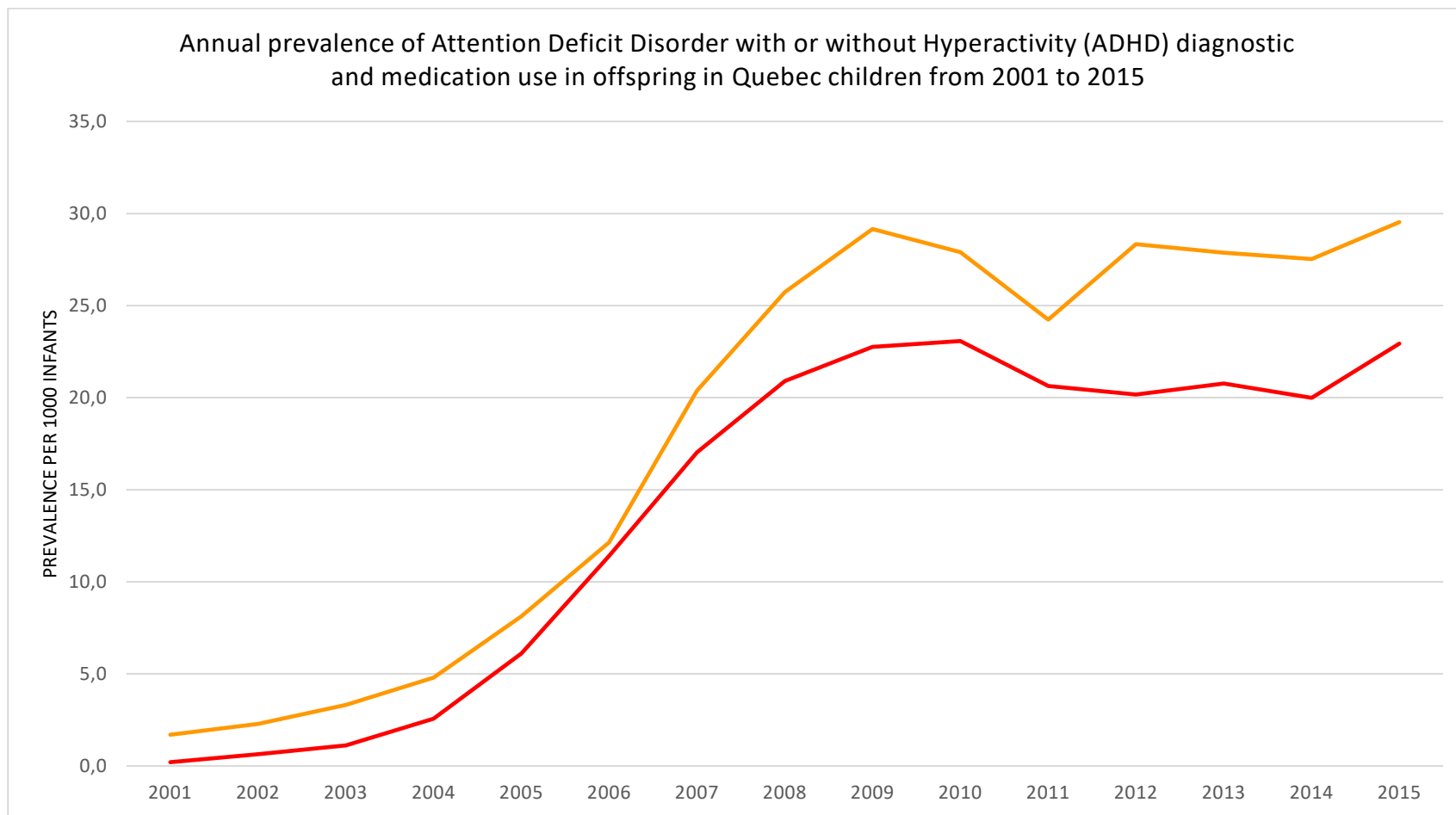
Note: \*ADHD, attention deficit with or without hyperactivity; OR, Odds ratio; CI, confidence interval; NA, not applicable; \*others; pediatrician, psychiatrist and neurologist. <sup>a</sup>Adjusted for all variables included in the table; <sup>b</sup>based on ICD-9 and ICD-10 diagnostic codes and prescription filled for related condition, <sup>c</sup>based on ICD-9 and ICD-10 diagnostic codes; <sup>d</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 behaviour, unspecified nonpsychotic mental disorder, and drug dependence

**Figure 1. Flowchart of study population**



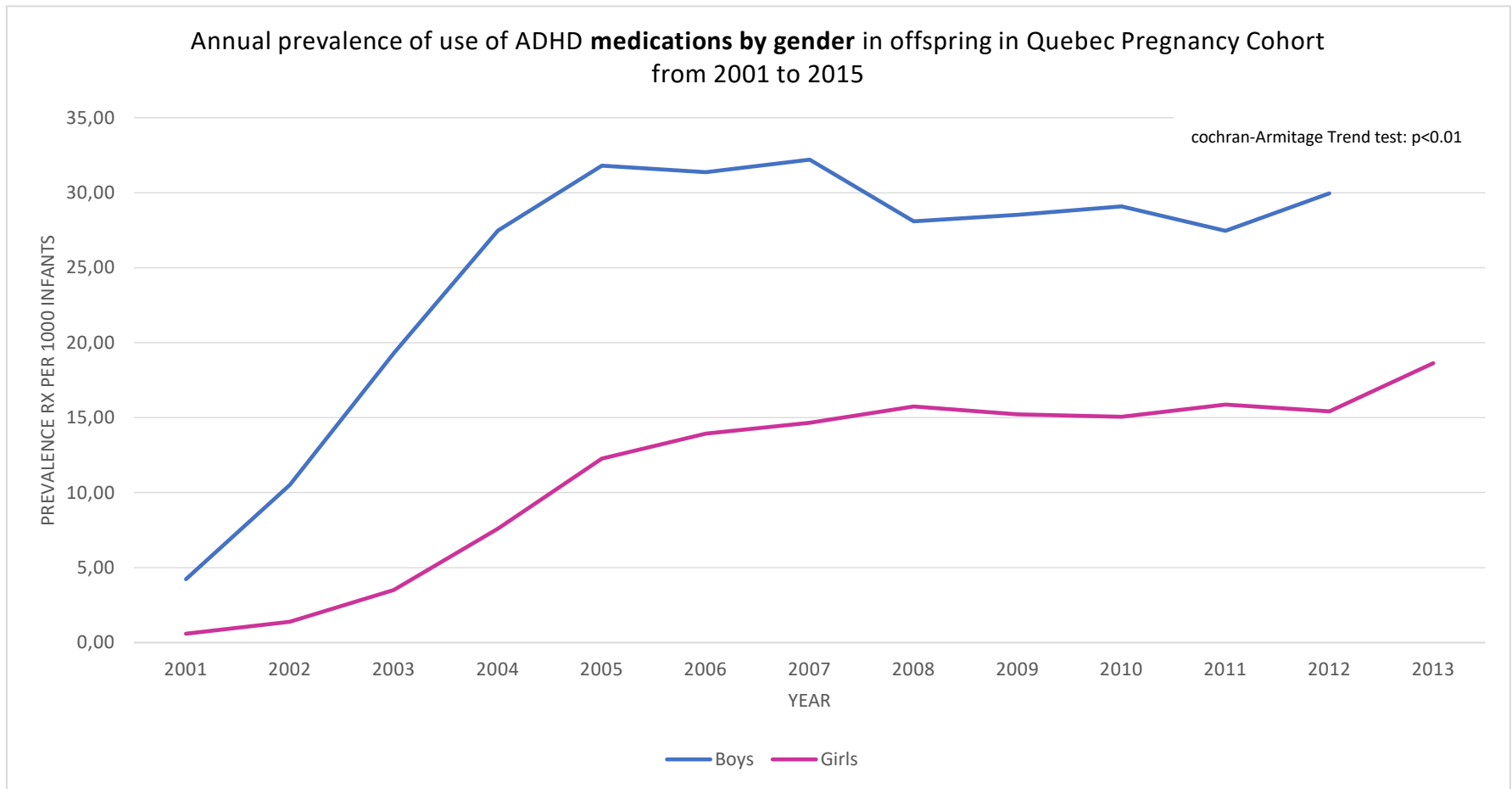
\*ASD, Autism Spectrum Disorder; \*\*ADHD, Attention deficit with or without hyperactivity

**Figure 2. Annual Prevalence of overall ADHD medication use an ADHD diagnosis in Quebec Children from 2001 to 2015.**





**Figure 3. Annual Prevalence of overall ADHD medication use by sex in Quebec Children from 2001 to 2015.**



#### **5.4 Antidepressant Use in Pregnancy and the Risk of Attention Deficit with or without Hyperactivity Disorder in Children.**

Publié dans Paediatr Perinat Epidemiol. 2017 July;31(4):363-373.

Cet article est inclus dans la présente thèse avec l'autorisation des co-auteurs et de l'éditeur.

##### **Contribution**

- Conception, sélection des études, extraction des données, interprétation des résultats et écriture du manuscrit sous la direction du Dr Bérard.

- Analyse des données sous la direction du Dr Bérard.

**Antidepressant use in pregnancy and the risk of attention deficit with or without hyperactivity disorder in children**

Takoua Boukhris<sup>1, 2</sup>, Odile Sheehy<sup>2</sup>, and Anick Bérard<sup>1, 2\*</sup>

<sup>1</sup>Faculty of Pharmacy, University of Montreal, Montreal, Quebec, Canada.

<sup>2</sup>Research Center, CHU Sainte-Justine, Montreal, Quebec, Canada.

\*Corresponding author:

Anick Bérard

Faculty of Pharmacy

University of Montreal

and

Research Center CHU Ste-Justine

3175, Côte-Sainte-Catherine, Montréal (Québec), Canada H3T 1C5

Phone: (514) 345-4931 ext.4363

Fax number: (514) 345-4801

Email: [anick.berard@umontreal.ca](mailto:anick.berard@umontreal.ca)

## Abstract

**Background:** The association between antidepressant (AD) use during pregnancy and the risk of attention deficit with or without hyperactivity disorder (ADHD) in children is debated. We investigated the risk of ADHD associated with overall and class-specific antidepressant exposure in-utero.

**Methods:** We designed a register-based cohort study using the Quebec Pregnancy/Children Cohort (QPC). A total of 144 406 singleton full-term infants born alive from 1998 to 2009 were included. Cox proportional hazards regression models were used to estimate crude and adjusted hazard ratios with 95% confidence intervals (CI)s.

**Results:** During 542 897 person-years of follow-up, 4564 (3.2%) infants were identified with ADHD. The mean age at first ADHD diagnosis was  $6.3 \pm 2.3$  years (range 0-11 years), and the mean age at first ADHD medication use was  $7.0 \pm 1.5$  years. Adjusting for potential confounders, including maternal history of depression/anxiety and ADHD, AD use during the 2nd or 3rd trimester of pregnancy was associated with an increased risk of ADHD, HR 1.3 (95% CI 1.0, 1.6) (134 exposed cases). More specifically, tricyclic use was associated with an increased risk of ADHD, HR 1.8 (95% CI 1.0, 3.1) (16 exposed cases); SSRI and SNRI use increased the risk of ADHD but estimates were non-statistically significant.

**Conclusion:** Our findings suggest that AD use during the 2nd/3rd trimester of pregnancy, specifically tricyclics, is an independent risk factor for ADHD in children above and beyond the risk associated with maternal depression/anxiety or ADHD. However, residual confounding by indication severity could not be completely ruled out.

**Keywords:** Antidepressants, pregnancy, depression, attention deficit with or without hyperactivity disorders (ADHD), Quebec Pregnancy Cohort

## Introduction

Antidepressants (ADs) are frequently used as a treatment option for pregnant women. In fact, 4.5% and 7-13% of women are reported to have used ADs during pregnancy in Canada (between 2001 and 2006) and the US, respectively.<sup>1,2</sup>

ADHD is one of most common psychiatric disorders in children with a worldwide prevalence of 5.29%.<sup>3</sup> Although the causes of ADHD remain unknown, there is strong evidence of a genetic contribution.<sup>4-6</sup> Additionally, previous studies suggest that environmental risk factors, such as maternal psychiatric disorders during pregnancy are likely involved in ADHD development.<sup>7-9</sup> Furthermore, considerable concern exists regarding social influence on diagnostic rates of ADHD. Indeed, some studies have reported the potential relative-age effect in the diagnosis and treatment of ADHD<sup>10-12</sup>, suggesting a potential non-medical influence on diagnosis rates of ADHD. ADHD prevalence rates are increasing over the years, particularly in the US.<sup>13</sup> This increased prevalence could be explained in part by an increased detection of ADHD. In fact, in the US, an increase in psychostimulant use to treat ADHD was observed, which may result in increased detection of ADHD.<sup>14</sup> However, some studies concluded that there is no sufficient evidence to believe that ADHD is universally and systematically overdiagnosed.<sup>15</sup> In addition, concern has been raised regarding the effect of the diagnosis criteria on prevalence rates of ADHD. Indeed, studies using DSM-III-R criteria to assess ADHD had significantly lower ADHD prevalence than studies using either DSM-III or DSM-IV criteria.<sup>16</sup> Furthermore, it has been reported that the diagnostic criteria for ADHD substantially changed across US populations, with potential overdiagnosis in some groups of children.<sup>17</sup>

To date, investigations on the risk of ADHD following in utero exposure to ADs are limited,<sup>18-21</sup> and findings have been conflicting.<sup>18-20</sup> Given the increasing prevalence of AD use during pregnancy

and the rise in ADHD, our main aim was to quantify the association between AD use during pregnancy and the risk of childhood ADHD using province-wide administrative, hospital, and clinical registers in Quebec taking into account AD classes, trimester of use, and maternal history of ADHD and psychiatric conditions.

## **Methods**

### **Setting**

We performed a register-based cohort study using data from the Quebec Pregnancy/Children Cohort (QPC). The QPC is an ongoing population based cohort with data collected prospectively for all pregnancies that occurred between January 1998 and December 2009 in the province of Quebec (n=186 165 women; 289 688 pregnancies). Data regarding medical services, prescription drugs, hospital discharge, acute care hospitalization and demographic information on mothers and children after the end of pregnancy were also prospectively recorded. Individual pregnancy information was obtained from province-wide databases and linked using unique personal identifiers. The QPC was first built by identifying all pregnancies in the Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ) and the Quebec hospitalization archive (MedEcho) databases. The first day of the last menstrual period (first day of gestation: 1DG) was defined using data on gestational age, which was validated from patients' charts and ultrasound measures.<sup>22</sup> We used three administrative databases as data sources: the medical service database (RAMQ: diagnoses, therapeutic procedures), Quebec's Public Prescription Drug Insurance database (drug name, start date and duration), MedEcho database (diagnoses and procedures) and the Quebec Statistics database (ISQ). The data sources used and the QPC are further described in Bérard and Sheehy.<sup>23</sup>

## **Study Population**

Within the QPC, we identified all full-term ( $\geq 37$  weeks of gestation) singletons born alive between January 1, 1998 and December 31, 2009, and whose mothers were covered by the RAMQ drug plan for at least 12 months before and during pregnancy were eligible for this study. Only full-term infants were considered because the critical phase of neurodevelopment occurs in the 2nd and 3rd trimesters of pregnancy. Infants with autism spectrum disorder (ASD) diagnosis were excluded given that children with ASD often have some form of ADHD. Hence, we did not consider them in this study in order to increase the validity of our estimate for ADHD. The date of entry in the study cohort was defined as the date of birth of each infant.

## **Exposure definition**

We used the RAMQ Prescription Drug database to evaluate exposure to ADs as having at least one prescription filled at any time during pregnancy or a prescription filled before pregnancy that overlapped the 1DG. AD exposure in utero was defined according to trimester of exposure (0-14th week of gestation, 1st trimester; 15-26th week of pregnancy, 2nd trimester; and  $\geq 27$ th week of pregnancy, 3rd trimester).

Although estimates were calculated for 1st trimester exposure, the exposure time-window of interest for ADHD was the 2nd and/or 3rd trimester of pregnancy, which coincides with the critical phase of brain development in utero. If the mother had a prescription filled in the 2nd and the 3rd trimester of pregnancy or one in the 2nd trimester that overlapped the 3rd trimester of pregnancy, infants were considered exposed in both exposure time-windows.

The following AD classes were considered: selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), serotonin norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs), tricyclic ADs (TCAs), monoamine-oxidase inhibitors (MAOIs), and other ADs (Methods in the Supplemental files). “Single class” exposure was defined

as the filling of prescriptions for only one AD class in the time-window of interest. “Combined AD classes” use was defined as the filling of at least two or more prescriptions for different AD classes. The reference category for all analyses was infants who were not exposed in utero to any AD.

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

We identified all children with a diagnosis of ADHD or at least one prescription filled for ADHD medications between birth and the end of follow-up. ADHD diagnosis was defined as a medical service claim or hospitalization with a diagnosis of ADHD according to the 9th or 10th revisions of the International Classification of Diseases (ICD-9, ICD-10) (see Methods in the Supplemental files). Prescriptions for ADHD medications were retrieved from RAMQ database (Methods in the Supplemental files). Follow-up of children started at the date of birth and continued until the date of the event, defined as the index date (date of the first ADHD diagnosis or of the first ADHD medication filled, whichever came first), death (censoring), end of public RAMQ coverage for medications (censoring) or the end of the study period (December 31, 2009; censoring), whichever occurred first.

### **Covariates**

Covariates considered for the analyses were identified based on their association with AD exposure and whether they were risk factors for ADHD as identified in the literature. Maternal socio-demographic characteristics, history of maternal psychiatric conditions including ADHD, maternal comorbidities (chronic and gestational diabetes and hypertension), and infant characteristics (sex and year of birth) were considered as potential confounders. Maternal socio-demographic characteristics included maternal age at conception, living alone, receipt of social assistance 1 year prior to or during pregnancy, area of residence, and level of education.

History of maternal depression/anxiety included affective disorders such as unipolar depressive disorder, anxiety or bipolar disorder and was defined using diagnostic codes ICD-9 and ICD-10



(Methods in the Supplemental files) and data on filled prescription of ADs in the year before pregnancy.

Other psychiatric disorders and history of other maternal conditions were identified from either diagnoses or filled prescription in the year before and during pregnancy (Methods in the Supplemental files). Year of birth was considered to control for potential detection bias.

### **Statistical analysis**

The distribution of characteristics by AD exposure category were calculated. Crude and adjusted hazard ratios (HR) with 95% confidence intervals (95%CI) were estimated using Cox proportional hazard regression models. The proportional hazard assumption was evaluated using graphical method for all variables included in the adjusted model by visually inspecting the parallelism of estimated log-minus-log survival curves. In addition, the proportional hazard assumption was verified by using a log-rank test. In multivariable models, we adjusted HRs (HR) for all potential confounders listed above. We carried out further a stratified analysis on maternal history of depression/anxiety using Cox proportional hazard regression models.

First, in primary analysis, overall AD use was considered and the time window of interest was the 2nd/3rd trimester. Then, AD classes were analyzed separately as secondary analysis. We then plotted adjusted Kaplan-Meier survival curves according to AD exposure status.

### **Sensitivity analysis**

We performed several sensitivity analyses. First, we restricted analyses to infants with a diagnosis of ADHD confirmed by a specialist (psychiatrist or neurologist) or use of ADHD medication. Second, we restricted analyses to infants born prior to 2004 because children born after 2004 were less likely to have a diagnosis of ADHD or receive ADHD medications given the shorter follow-up time in the study. Thirdly, we conducted a sensitivity analysis in which we compared infants exposed to AD only

in the 1st trimester; AD only in the 2nd/3rd trimester; and AD throughout pregnancy with those that were unexposed during pregnancy (reference). Despite the fact that we adjusted for maternal depression/anxiety, we further conducted a sensitivity analysis in which we redefined the exposure to AD as having at least a prescription filled for AD and diagnosis for depression/anxiety during pregnancy and in the year prior to pregnancy. Therefore, exposure categories were: unexposed to AD and no depression/anxiety (reference), AD exposure with depression/anxiety, AD exposure without depression/anxiety, and unexposed to AD with depression/anxiety during the 2nd/3rd trimester of pregnancy. Additionally, we conducted another sensitivity analysis in which we redefined children with ADHD as having a diagnosis performed by a specialist regardless ADHD medication use.

## **Results**

Of 144 406 eligible full-term live born singletons (representing 542 897 person-years of follow-up), 4564 (3.2%) had at least one diagnosis of ADHD or a prescription filled for ADHD medications. The mean age at first ADHD diagnosis was 6.3 years (standard deviation (SD) 2.3 years, median 7.0 years, range 0-11 years), and the mean age at first ADHD medication use was 7.0 years (SD of 1.5 years, median of 7.0 years). Table 1 summarizes the baseline characteristics of the study population. Women taking ADs during pregnancy were less educated, more likely to be living alone and be on welfare, and more likely to be older and to have psychiatric disorders as well as a history of ADHD and hypertension and diabetes than women who did not. The main additional diagnoses of other psychiatric disorders were disorders of adult personality and behavior. Additionally, 28% of women taking antidepressants in pregnancy were also taking other psychiatric medications.

Of 4678 (3.2%) infants exposed to ADs in utero, 4160 (88.9%) were exposed during the 1st trimester and 2501 (53.4%) were exposed during the 2nd/3rd trimester. Of 4160 (88.9%) infants exposed during

the 1st trimester, we identified 2177 (52.3%) exposed only during the 1st trimester, and 1983 (47.6%) infants exposed during the 1st trimester and later in pregnancy. Of those exposed in the 2nd/3rd trimester, 518 (20.7%) were exposed exclusively during this time. 238 (5.7%) children exposed during the 1st trimester (exclusively in the first trimester and also later in pregnancy) had ADHD, and one hundred and thirty-four (5.3%) infants exposed to ADs during the 2nd/3rd trimester (only in the 2nd/3rd trimester or also in the first trimester and 2nd/3rd trimester) had ADHD (Figure 1).

In stratified analysis on maternal history of depression/anxiety to test whether maternal history of depression/anxiety was a potential confounder, an effect modifier, or both we found variations between strata on the HR of ADHD associated with AD use during the 2nd/3rd trimester of pregnancy. Since maternal depression/anxiety is a risk factor for ADHD in of itself, the effect of AD use on ADHD was smaller in the group of depressed/anxious woman due to the higher baseline risk. However, there is an overlapping of confidence interval between each stratum (Table S1). Therefore, history of maternal depression/anxiety was considered to be a potential confounder and was adjusted for in the analyses to control for potential indication bias.

Following adjustments for potential confounders, AD use during pregnancy was significantly associated with slightly increased risk of ADHD, HR 1.2 (95% CI 1.0, 1.4). When stratifying on trimester of use, we found that AD use during the 2nd/3rd trimester of pregnancy was significantly associated with an increased risk of ADHD, HR 1.3 (95% CI 1.0, 1.6) (Table 2 and Figure 2); 1st trimester use was not significantly associated with the risk of ADHD.

Among types of TCAs, amitriptyline was mostly used (results in the supplemental files). TCA use during the 2nd/3rd trimesters of pregnancy was significantly associated with an increased risk of ADHD, HR 1.8 (95% CI 1.0, 3.1). SSRI, SNRI, and use of more than one AD class during the 2nd/3rd

trimester of pregnancy increased the risk of ADHD but these estimates were not statistically significant (Table 3).

### **Sensitivity analyses**

When we restricted the study population to children with confirmed ADHD diagnoses by a specialist or use of ADHD medication, we found that AD use during the 2nd/3rd trimesters of pregnancy was associated with an increased risk of ADHD, HR 1.2 (95% CI 1.0, 1.6) (Table S2). When we repeated the analyses excluding children born after 2004, we observed similar results as in the main analyses (Table S3). When we compared infants exposed to AD only in the 1st trimester; AD only in the 2nd/3rd trimester; and AD throughout pregnancy with those that were unexposed during pregnancy, we found that only AD exposure in the 2nd/3rd trimesters was statistically significantly associated with an increased risk of ADHD (Table S4), which was similar to our main analysis. However, no association was found with 1st trimester AD use alone. When modelling exposure to AD according to prescription filled for AD and maternal diagnosis of depression/anxiety, we found results similar to our main analyses. Indeed, we observed a significant increased risk of ADHD associated with AD exposure when the mother had a diagnosis of depression /anxiety (Table S5). However, the point estimate for exposure to AD during the 2nd/3rd trimester without depression/anxiety suggested an increased risk of ADHD but did not reach statistical significance. Sensitivity analysis defining ADHD as having a diagnosis performed by a specialist regardless ADHD medication use showed an increased risk of ADHD associated with AD use during the 2nd/3rd trimesters (Table S6 ).

### **Comment**

#### **Main findings**

In this large population-based study, exposure to antidepressant during 2nd/ 3rd trimester of pregnancy was associated with an increased risk of ADHD, even after taking into account maternal

ADHD and depression/anxiety, as well as other maternal psychiatry disorders. No significant association was observed with AD use during the 1st trimester. An increased risk of ADHD was found with exposure to TCAs, SSRIs, and SNRIs specifically. However, this increase remains significant only with TCAs exposure during the relevant time-window.

#### Strength of the study

Our study has a number of strengths. Well-established cohort of pregnant women/children with up to a maximum of 11 years of follow-up was used, allowing us to conduct analyses in a large sample size. Using the QPC, we were able to obtain accurate information on filled medications without reliance on maternal recall, on a large number of births and mothers, as well as detailed information regarding outcome and potential confounders. Data on physician-based medical diagnoses in MED-ECHO have been validated.<sup>24</sup> Previous studies have shown that prescription claims database in Québec may represent one of the most accurate means of determining drugs dispensed to individuals.<sup>25</sup>

While the use of prescription filling data may not reflect actual use, our data on ADs has been validated against maternal reports and was found to have high positive and negative predictive values.<sup>26</sup> Furthermore, the duration of gestation is validated by ultrasound which allowed us to determine the exact timing of exposure to ADs during pregnancy. Physician reports were also prospectively collected, which limited the potential for detection bias. The level of maternal education and maternal welfare status were strongly associated with the risk of ADHD in children, which is consistent with the literature<sup>27,28</sup>

#### **Limitation of the data**

Information on potential confounders such as smoking and alcohol intake was not available in QPC. Therefore residual confounding was still present. However, our findings are consistent with other studies that did take into account smoking and alcohol use. Although history of maternal

depression/anxiety was adjusted for in our study, residual confounding by indication could not be completely rule out. Additionally in sensitivity analysis, when defining exposure to AD based on prescription filled for AD and diagnosis of depression/anxiety, AD and depression/anxiety were both found independent and additive risk factors for ADHD, thus increasing the validity of our primary results. The observed additive effect could be confounded by other shared characteristics such as smoking. However, proxies of socioeconomic status, which are linked to lifestyles including smoking, were adjusted for in the analyses.

In Québec, antidepressants were prescribed for non-depressive indications, especially for pain, migraine, and panic disorders.<sup>29</sup> Non-depressive indications were not taken account in the analyses because they are unlikely to be risk factors for ADHD. We feel confident that our estimates are unbiased with regards to those indications. Tricyclic users were more likely to be older and to have depression/anxiety, psychiatric disorders as well as a history of diabetes than women who used others antidepressants. We did adjust for those factors. Therefore we believe that our results were unbiased though a residual confounding could not completely be rule out.

ADHD diagnoses were not validated in the QPC. However, in sensitivity analyses on children with an ADHD diagnosis confirmed by a specialist or ADHD medication use, consistent results with those of the main analyses were observed, thus increasing the validity of our results.

Some of our subgroup analyses on specific AD classes were underpowered. Our cohort comprises predominantly women and children of lower socio-economic status insured by the RAMQ for their medications. Although this can affect generalizability, it is unlikely to affect internal validity.<sup>30</sup>

### **Interpretation of findings**

Previous studies have looked at the association between AD use during pregnancy and the risk of ADHD. <sup>18-21</sup> Like our study, others have found a positive association between AD use during

pregnancy and the risk of ADHD.<sup>18-20</sup> However, only our study has found an increased risk of ADHD associated with exposure to TCAs during pregnancy. Our findings are consistent with Laugesen et al.<sup>19</sup> However, when stratifying on trimester of use, Laugesen et al.<sup>19</sup> did not observe a significantly increased risk of ADHD associated with any AD use during the 2nd/3rd trimester of pregnancy; this could be explained by lack of statistical power. Although Laugesen et al.<sup>19</sup> found no association with an in utero exposure to AD in their sibling analyses, exposure and outcome misclassifications could be a possible explanation as acknowledged by the authors, which would have resulted in an underestimation of the effect.<sup>31</sup>

The observed increased risk of ADHD associated with 2nd/3rd trimester exposure to AD could be partly explained by the fact that mothers using ADs have higher psychiatric comorbidities than non-users, leading to residual confounding. However, in stratified analyses on maternal history of depression/anxiety, even after adjusting for potential confounders including other maternal psychiatric comorbidities, the estimate was similar in magnitude, suggesting that ADs' effect on ADHD is above and beyond the underlying effect of maternal mental health.

Despite adjusting for severity of maternal depression/anxiety by considering proxies of severity such as use of AD before pregnancy, and other maternal psychiatric disorders, we cannot fully rule out residual confounding by severity, which could explain in part the observed increased risk.

Difference in prevalence rates of ADHD could be present if some parents interpreted differently similar behavior problems and were more or less accepting that their children be evaluated or treated for ADHD. Nevertheless, there is no consistent scientific evidence with regards to influence of parents' exposure to AD on this issue. Additionally, among children with ADHD, there are no differences in the prevalence of ADHD medications according to exposure to AD (Table S7).

Non-medicinal treatment of maternal depression may lead to differences in attitudes towards medication use for children with difficulties at school, leading to residual confounding. In fact, for children with ADHD, according to maternal depression/anxiety and use of AD vs maternal depression/anxiety without use of AD, there is no difference in use of ADHD medication (Table S8). In sensitivity analysis defining ADHD as having a diagnosis performed by a specialist regardless ADHD medication use, an increased risk of ADHD associated with AD exposure was observed (Table S6), similarly as in the main analysis. Despite the point estimate was more high in this additional sensitivity analysis, we believe that if there is misclassification of ADHD based on ADHD medication use in children, our estimates remain conservative.

## Conclusions

AD use during pregnancy, specifically during the 2nd/3rd trimester was associated with an increased risk of ADHD, even after taking into account maternal history of depression/anxiety and ADHD. Particularly, children exposed only to TCAs in utero during this critical time-window had the highest risk. We did not find a statistically significant increased risk of ADHD associated with AD without depression/anxiety. However, assuming that residual confounding by indication severity could still be present, further studies are required to replicate this finding.

## Acknowledgments

Competing interests: AB is a consultant for plaintiffs in litigations involving antidepressants and birth defects. TB and OS report no conflicts of interest. All authors declare: no financial relationships with any organisations that might have an interest in the submitted work; no other relationships or activities that could appear to have influenced the submitted work.



Funding/ Support: This study was funded by the Canadian Institutes of Health Research.

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

## References

1. Daw JR, Mintzes B, Law MR, Hanley GE, Morgan SG: Prescription drug use in pregnancy: a retrospective, population-based study in British Columbia, Canada (2001-2006). *Clinical Therapeutics*. 2012;34(1):239-249.
2. Andrade SE, Raebel MA, Brown J, et al : Use of antidepressant medications during pregnancy: a multisite study. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2008;198(194):e1–194.e5
3. Polanczyk G, de Lima MS, Horta BL, Biederman J, Rohde LA : The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and metaregression analysis. *The American Journal of Psychiatry*. 2007;164(6):942-948.
4. Faraone SV, Doyle AE: The nature and heritability of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Child and adolescent psychiatric clinics of North America*. 2001;10(2):299-316.
5. Biederman J, Faraone SV: Current concepts on the neurobiology of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Journal of Attention Disorders*. 2002;6 Suppl 1:S7-16.
6. Zhang L, Chang S, Li Z, et al : ADHD gene: a genetic database for attention deficit hyperactivity disorder. *Nucleic Acids Research*. 2012;40(Database issue):D1003-1009.
7. Bea R. H., Van den Bergh, Alfons Marcoen: High Antenatal Maternal Anxiety Is Related to ADHD Symptoms, Externalizing Problems, and Anxiety in 8- and 9-Year-Olds. *Child Development*. 2004;75(4):1085 – 1097.

8. Van Batenburg-Eddes T, Brion MJ, Henrichs J, et al: Parental depressive and anxiety symptoms during pregnancy and attention problems in children: a cross-cohort consistency study. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 2013;54(5):591-600.
9. Amiri S, Malek A, Sadegfard M, Abdi S: Pregnancy-related maternal risk factors of attention-deficit hyperactivity disorder: a case-control study. *ISRN Pediatrics*. 2012;2012:458064.
10. Morrow RL, Garland EJ, Wright JM, Maclure M, Taylor S, Dormuth CR. Influence of relative age on diagnosis and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children. *Canadian Medical Association Journal*. 2012;184(7):755-62.
11. Elder TE. The importance of relative standards in ADHD diagnoses: evidence based on exact birth dates. *Journal of Health Economics*. 2010; 29: 641-56.
12. Evans WN, Morrill MS, Parente ST. Measuring inappropriate medical diagnosis and treatment in survey data: the case of ADHD among school-age children. *Journal of Health Economics*. 2010;29:657-73.
13. Centers for Disease Control and Prevention (2010). Increasing prevalence of parent-reported attention-deficit/hyperactivity disorder among children --- United States, 2003 and 2007. *MMWR*. 2010;59(44):1439-1443.
14. Gretchen B. LeFever and Andrea P. Arcona. ADHD among American Schoolchildren :Evidence of Overdiagnosis and Overuse of Medication. *The Scientific Review of Mental Health Practice*. 2003; 2(1).
15. Sciotto MJ, Eisenberg M. Evaluating the evidence for and against the overdiagnosis of ADHD. *Journal of Attention Disorders*. 2007;11(2):106–13.

16. Thomas R, Sanders S, Doust J, Beller E, Glasziou P. Prevalence of attention deficit/hyperactivity disorder: a systematic review and meta-analysis. *Pediatrics*. 2015;135(4):e994-1001.
17. LeFever GB, Dawson KV, Morrow AL. The extent of drug therapy for attention deficit-hyperactivity disorder among children in public schools. *American Journal of Public Health*. 1999; 89(9):1359-1364.
18. Figueroa R: Use of Antidepressants During Pregnancy and Risk of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in the Offspring. *Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics*. 2010;31:641–648.
19. Laugesen K, Olsen MS, Telen Andersen AB, Froslev T, Sorensen HT: In utero exposure to antidepressant drugs and risk of attention deficit hyperactivity disorder: a nationwide Danish cohort study. *British Medical JournalOpen*. 2013;3(9):e003507.
20. Clements CC, Castro VM, Blumenthal SR, et al: Prenatal antidepressant exposure is associated with risk for attention-deficit hyperactivity disorder but not autism spectrum disorder in a large health system. *Molecular Psychiatry*. 2015;20(6):727-34
21. Castro VM, Kong SW, Clements CC, et al: Absence of evidence for increase in risk for autism or attention-deficit hyperactivity disorder following antidepressant exposure during pregnancy: a replication study. *Translational Psychiatry*. 2016;6:e708.
22. Vilain A, Otis S, Forget A, Blais L: Agreement between administrative databases and medical charts for pregnancy-related variables among asthmatic women. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2008;17(4):345-353
23. Berard A, Sheehy O: The Quebec Pregnancy Cohort--prevalence of medication use during gestation and pregnancy outcomes. *PLoS One*. 2014;9(4):e93870.

24. Levy AR, Mayo NE, Grimard G. Rates of transcervical and pertrochanteric hip fractures in the province of Quebec, Canada, 1981–1992. *American Journal of Epidemiology*. 1995; 142: 428–36.
25. 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 Que´bec. *Journal of Clinical Epidemiology* 1995; 48(8):999e1009.
26. Jobin-Gervais K, Sheehy O, Berard A: Can we Rely on Pharmacy Claims Databases to Ascertain Maternal Use of Medications during Pregnancy? *Pharmacoepidemiology Drug Safety*. 2013;22:155.
27. A Hjern, GR Weitoft, F Lindblad. Social adversity predicts ADHD-medication in school children - a national cohort study. *Acta Paediatrica*. 2009; 99 (6): 920.
28. Russell AE, Ford T, Williams R, Russell G. The Association Between Socioeconomic Disadvantage and Attention Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD): A Systematic Review. *Child Psychiatry & Human Development* . 2016;47(3):440-58.
29. Jenna W; Aude M; Tewodros E, et al. Treatment Indications for Antidepressants Prescribed in Primary Care in Quebec, Canada, 2006-2015. *Journal of the American Medical Association* 2016; 315(20):2230-2232.
30. Berard A, Lacasse A: Validity of perinatal pharmacoepidemiologic studies using data from the RAMQ administrative database. *The Canadian Journal of Clinical Pharmacology*. 2009;16(2):e360-369.
31. Frisell T, Oberg S, Kuja-Halkola R, Sjolander A: Sibling comparison designs: bias from non-shared confounders and measurement error. *Epidemiology*. 2012;23(5):713-720.

## Figure legends

Figure 1. Flow diagram of study population.

\*ADHD indicates attention deficit with or without hyperactivity; \*\*AD indicates antidepressant.

Figure 2. Adjusted Kaplan-Meier curves for time to attention deficit hyperactivity disorder (ADHD).

The graph represents the adjusted Kaplan Meier survival curves for the time to ADHD stratified by exposure to antidepressants during 2nd or/and 3rd trimester of pregnancy. Continuous line represents survival curves for exposed to any antidepressants during 2nd or/and 3rd trimester of pregnancy. The broken line indicates the survival curves for no exposure to any antidepressants during 2nd or/and 3rd trimester of pregnancy. ADHD indicates attention deficit with or without hyperactivity. (Log-rank test, P-value= 0.001)

**Table 1. Characteristics of the study cohort.**

Characteristics	Antenatal exposure to AD			Not exposed to AD during pregnancy
	During pregnancy (N=4678)	1 <sup>st</sup> trimester (N=4106)	2 <sup>nd</sup> /3 <sup>rd</sup> trimesters (N=2501)	
				(N=139 728)
<b>Maternal age (years) - mean (SD)</b>	28.5 (5.7) <sup>b</sup>	28.6 (5.7)	28.9 (5.5)	27.7 (5.5)
<b>Gestational age at delivery (weeks) - mean (SD)</b>	38.9 (1.2) <sup>b</sup>	38.9 (1.2)	38.8 (1.1)	39.1 (1.2)
	<b>No. (%)<sup>a</sup></b>			
<b>Maternal characteristics</b>				
Maternal age (years) at 1DG				
< 18	52 (1.1)	46 (1.1)	23 (0.9)	2845 (2.0)
18-24	1430 (30.5)	1249 (30.0)	704 (28.1)	46 481 (33.2)
25-34	2469 (52.7)	2201 (52.9)	1364 (54.5)	73 580 (52.6)
≥35	727 (15.5)	664 (15.9)	410 (16.3)	16 822 (12.0)
Level of education (≤ 12 years)	3061 (65.4)	2713 (65.2)	1941 (77.6)	67 941 (48.6)
Living alone	1189 (25.4) b	1044 (25.1)	641 (25.6)	20 285 (14.5)
Characteristics	Antenatal exposure to AD			Not exposed to AD during pregnancy

	During pregnancy (N=4678)	1 <sup>st</sup> trimester (N=4106)	2 <sup>nd</sup> /3 <sup>rd</sup> trimesters (N=2501)	(N=139 728)
	No. (%) <sup>a</sup>			
Recipient of social assistance	1950 (41.6) b	1748 (42.0)	1025 (40.9)	46 908 (33.5)
Area of residence	787 (16.8)	714 (17.3)	406 (16.2)	25 005 (17.9)
<b>Infant characteristics</b>				
Male sex	2374 (50.7)	2106 (50.6)	1269 (50.7)	71 289 (51.0)
Birth weight < 2500g	172 (3.6) <sup>b</sup>	152 (3.6)	104 (4.1)	2738 (1.9)
<b>Maternal psychiatric disorders</b>				
Depression/anxiety in the year prior (Dx or Rx)	4140 (88.5) <sup>b</sup>	3890 (93.5)	2156 (86.2)	13 693 (9.8)
Other psychiatric disorders in the year prior to or during pregnancy (Dx or Rx) <sup>c</sup>	2411 (51.3) <sup>b</sup>	2177 (52.3)	1353 (54.1)	11 587 (8.3)
<b>Disorders of adult personality and behavior (Dx)</b>	367 (7.9)	333 (8.1)	213 (8.5)	682 (0.5)
<b>Drug dependence (Dx)</b>	170 (3.6)	153 (3.7)	96 (3.8)	668 (0.5)
<b>Dissociative and conversion disorders(Dx)</b>	22 (0.5)	20 (0.48)	11 (0.4)	43 (0.03)

Characteristics	Antenatal exposure to AD			Not exposed to AD during pregnancy (N=139 728)
	During pregnancy (N=4678)	1 <sup>st</sup> trimester (N=4106)	2 <sup>nd</sup> /3 <sup>rd</sup> trimesters (N=2501)	
	No. (%) <sup>a</sup>			
Phobic Disorder/Obsessive-compulsive disorder (Dx)	43 (0.9)	39 (0.9)	30 (1.2)	35 (0.02)
Neurasthenia/dysthemic disorder(Dx)	12 (0.2)	11 (0.2)	6 (0.2)	237 (0.1)
Depersonalization disorder(Dx)	1 (0.02)	1 (0.02)	0 (0)	6 (0.00)
Somatoform disorder(Dx)	6 (0.1)	5 (0.1)	3 (0.1)	16 (0.01)
unspecified nonpsychotic mental disorder	317 (6.7)	286 (7)	197 (8)	771 (0.5)
Schizophrenia, schizotypal and delusional disorders (Dx)	44 (1)	41 (1)	28 (1.1)	174 (0.12)
<b>Maternal comorbidities in the year prior to or during pregnancy</b>				
Chronic/gestational diabetes (Dx or Rx)	555 (11.8) <sup>b</sup>	498 (11.9)	314 (12.4)	11 774 (8.4)



Chronic/gestational hypertension (Dx or Rx)	435 (9.3) <sup>b</sup>	387 (9.3)	264 (10.5)	8311 (5.9)
<b>Maternal history of ADHD (Dx or Rx)</b>	53 (1.1) <sup>b</sup>	50 (1.2)	34 (1.3)	133 (0.1)

Note: AD = antidepressant, SD= standard deviation, 1DG = First day of gestation; <sup>a</sup>Values represent the number (percentage) unless otherwise indicated; <sup>b</sup> compared with infants not exposed to AD during pregnancy and calculated by Pearson  $\chi^2$  test for categorical variables and Student T-Test for continuous variables, <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 behaviour, unspecified nonpsychotic mental disorder, and drug dependence.

**Table 2. Association between overall antenatal AD exposure and the risk of ADHD.**

<b>Variables</b>	<b>Infants n=144 406</b>	<b>Infants with ADHD n=4564</b>	<b>ADHD Follow-up no. of person- years</b>	<b>Unadjusted HR (95% CI)</b>	<b>Adjusted HR<sup>a</sup> (95% CI)</b>
<b><u>Exposure to AD</u></b>					
1 <sup>st</sup> trimester	4160	238	1254	1.9 (1.7, 2.2)	1.0 (0.9, 1.2)
2 <sup>nd</sup> /3 <sup>rd</sup> trimesters	2501	134	674	2.2 (1.8, 2.6)	1.3 (1.0, 1.6)
<b><u>Infant characteristics at birth</u></b>					
Male sex	73 663	3070	17 118	2.1( 2.0, 2.2)	2.1 (2.0, 2.26)
Calendar year	NA	NA	NA	1.1 (1.0, 1.1)	1.0 (1.0, 1.1)
<b><u>Maternal characteristics</u></b>					
<b>Maternal age (years) at 1DG</b>					
< 18	47 911	2050	11 843	1.0 (Reference)	1.0 (Reference)
18-24	2897	277	1730	1.2 (1.1, 1.4)	1.1 (1.0, 1.3)
25-34	76 049	1869	9788	0.6 (0.6, 0.9)	0.7 (0.7, 0.8)
≥35	17 549	368	1952	0.5 (0.5, 0.6)	0.6 (0.5, 0.6)
Level of education (≤12 years)	80 002	3571	20 699	1.9 (1.8, 2.0)	1.5 (1.4, 1.6)

<b>Variables</b>	<b>Infants n=144 406</b>	<b>Infants with ADHD n=4564</b>	<b>ADHD Follow-up no. of person- years</b>	<b>Unadjusted HR (95% CI)</b>	<b>Adjusted HR<sup>a</sup> (95% CI)</b>
Recipient of social assistance	48 858	2966	17 962	1.9 (1.8,2.0)	1.5 (1.4, 1.6)
Area of residence (rural)	25 792	752	4090	1.0 (1.0,1.1)	1.0 (1.0, 1.1)
<b>Maternal psychiatric disorders in the year prior to or during pregnancy</b>					
Other psychiatric disorders <sup>b,c</sup>	13 998	825	4653	1.8 (1.6,1.9)	1.4 (1.3, 1.5)
Maternal history of depression/anxiety	17 883	897	4944	1.7 (1.6, 1.8)	1.4 (1.3, 1.5)
<b>Maternal comorbidities in the year prior to or during pregnancy</b>					
Chronic/gestational diabetes <sup>d</sup>	12 329	387	2003	1.0 (0.9, 1.1)	1.1 (1.0, 1.2)
Chronic/gestational hypertension <sup>d</sup>	8746	311	1635	1.3 (1.2, 1.5)	1.2 (1.1, 1.4)
<b>Maternal history of ADHD<sup>e</sup></b>	186	12	65	3.0 (1.7, 5.3)	1.6 (0.9, 3.0)

Note: ADHD, attention deficit with or without hyperactivity; ref, reference; HR, hazard ratio; CI, confidence interval; NA, not applicable. <sup>a</sup> Adjusted for all variables included in the table; <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 behaviour, unspecified nonpsychotic mental disorder, and drug dependence; <sup>c</sup> based on ICD-9 and ICD-10 diagnostic codes and prescription filled for antipsychotic medications; <sup>d</sup> based on ICD-9 and ICD-10 diagnostic codes and prescription filled for diabetes/hypertension medications; <sup>e</sup> based on ICD-9 and ICD-10 diagnostic codes and prescription filled for ADHD.

**Table 3. Association between exposure to different classes of AD during the 2<sup>nd</sup>/3<sup>rd</sup> trimesters of pregnancy and the risk of ADHD.**

Classes of AD used during the 2 <sup>nd</sup> /3 <sup>rd</sup> trimesters of pregnancy	Infants (n)	Infants with ADHD (n)	ADHD Follow-up no. of person-years	Unadjusted HR (95% CI)	Adjusted HR <sup>a</sup> (95% CI)
Unexposed	141 905	4430	24 639	1.0 (Reference)	1.0 (Reference)
Only SSRIs	1561	86	446	1.9 (1.5, 2.4)	1.2 (0.9, 1.6)
Only SNRIs	445	18	73	3.7 (2.3, 5.9)	1.4 (0.8, 2.5)
Only MAOIs	1	0	NA	NA	NA
Only tricyclics	227	16	94	2.5 (1.5, 4.1)	1.8 (1.0, 3.1)
Others antidepressants <sup>b</sup>	105	2	8	1.1 (0.3, 4.3)	0.5 (0.1, 2.2)
Combined use (≥ 2 classes)	162	12	52	3.0 (1.7, 5.4)	1.5 (0.8, 2.8)

Note: NA, not applicable; ref, reference; <sup>a</sup>Adjusted for: use of AD classes in the 1<sup>st</sup> trimester of pregnancy, infant characteristics (sex, year of birth), maternal variables (maternal age at 1DG, level of education ( $\leq 12$  years), recipient of social assistance, living alone, area of residence on the 1DG, chronic/gestational hypertension, chronic/gestational diabetes, other psychiatric disorders, maternal history of depression/anxiety, and maternal history of ADHD); <sup>b</sup> bupropion, amoxapine, maprotiline, mirtazapine, trazodone, nefazodone.

**Figure 1. Flow diagram of study population**

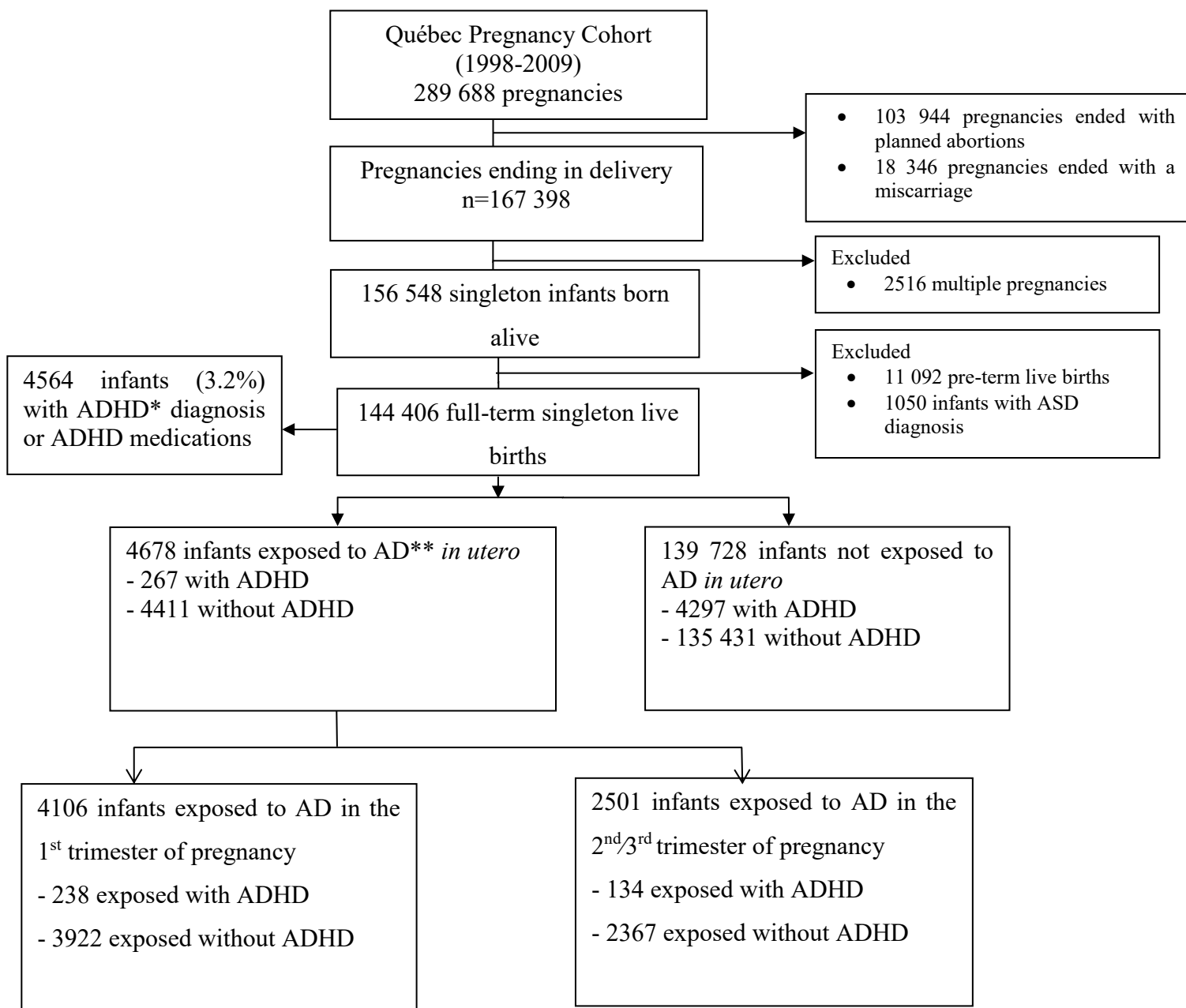
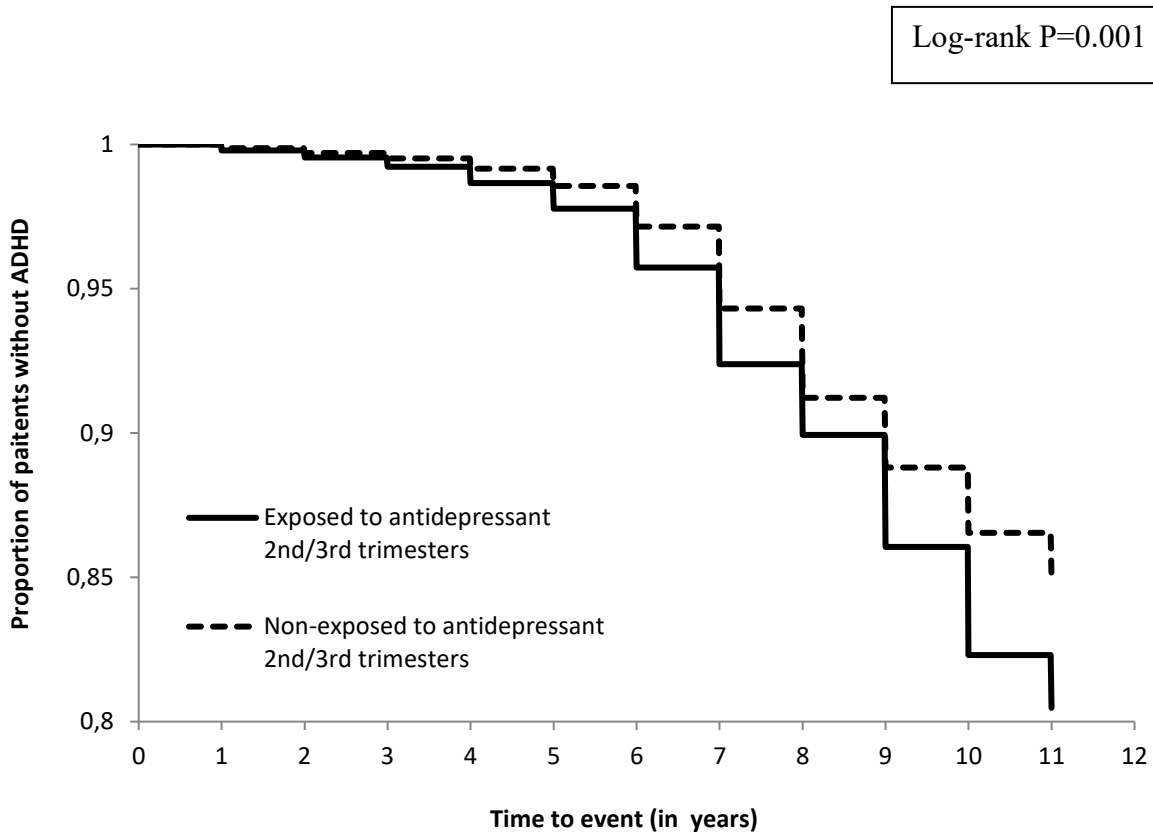


Figure2. Adjusted Kaplan-Meier curves for time to attention deficit hyperactivity disorder (ADHD)



## Chapitre 6. Discussion

Près de 15% des femmes enceintes souffrent de dépression (185). La dépression non traitée pendant la grossesse peut engendrer des conséquences obstétriques et développementales sérieuses pour la mère, notamment le diabète gestationnel, l'hypertension, la prééclampsie, les complications postnatales et des idées suicidaires (539). D'autre part, la dépression non-traitée peut entraîner de l'hyperactivité et un rythme cardiaque irrégulier chez les fœtus en développement, des décès prématurés chez les nouveaux nés et des problèmes d'externalisation et d'intériorisation pour les enfants (539). Par conséquent, le traitement de la dépression pendant la grossesse s'avère d'une importance cruciale pour la santé de la mère et de son enfant. Selon les lignes directrices disponibles pour le traitement de la dépression durant la grossesse, il y a deux approches de traitement de la dépression pendant la période gestationnelle (540). Ainsi, pour la dépression légère, la psychothérapie est recommandée comme traitement de première intention. Les options de traitement pharmacologique sont envisagées chez les femmes souffrant de dépression modérée à sévère, surtout si la capacité du patient à fonctionner et à prendre soin d'elle-même est compromise.

En général, la plupart des lignes directrices (y compris American Psychiatric Association; British Columbia Reproductive Mental Health Program & Perinatal Services British Columbia, Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments, Centre of Perinatal Excellence, Australia, etc.) conviennent que la psychothérapie, en particulier la thérapie cognitivo-comportementale (TCC), devrait être considérée comme le traitement initial pour la dépression légère à modérée, pendant la grossesse et pour la dépression post-partum (540). Bien que les études sur l'efficacité de la psychothérapie pour la dépression pendant la grossesse soient



limitées, ces recommandations reposent sur de nombreuses données qui soutiennent son utilisation dans la population non-enceinte. D'autre part, il existe plusieurs formes de psychothérapie disponible et des recommandations spécifiques qui peuvent être illustrées en fonction de la présentation clinique du patient (188).

Pour la dépression, selon les lignes directrices, le traitement par les AD est recommandé en première ligne d'intention, malgré que, jusqu'à présent, il n'y avait pas d'essais cliniques contrôlés randomisés évaluant les effets des médicaments psychotropes pour les troubles mentaux durant la grossesse(541) due aux considérations éthiques liées à la conduite d'essais cliniques auprès de la population des femmes enceintes.

Les lignes directrices pour la dépression ont été basées sur des revues systématiques des données probantes, fournissant ainsi des recommandations pour optimiser les soins aux femmes enceintes atteintes de dépression(542). Toutefois, la base de preuves sur laquelle les directives sont fondées évolue constamment et peut rapidement devenir obsolète (186). Bien que les lignes directrices présentent des recommandations similaires dans l'ensemble, des particularités existent concernant les préférences de choix de médicaments. Dans le contexte canadien, il est intéressant de noter que dans les lignes directrices CANMAT, la sertraline est recommandée tandis que dans les lignes directrices du British Columbia Reproductive Mental Health Program & Perinatal Services British Columbia aucune recommandation n'a été faite(540), ce qui peut être expliqué en partie par la présence de liens financiers avec les fabricants et certains des lignes directrices. En effet, certains auteurs de CANMAT ont mentionné des conflits d'intérêt, tel l'existence de liens financiers avec des industries pharmaceutiques (543).

Les AD sont parmi les médicaments largement utilisés pendant la grossesse, en particulier les ISRS (92), représentant environ 80% des AD prescrits pendant la grossesse (18, 83, 107). Compte tenu de l'utilisation répandue des AD pendant la grossesse, il est indispensable de comprendre le profil d'innocuité et d'identifier les risques de ces médicaments pour la mère et le fœtus, et à long terme chez l'enfant. La plupart des évidences actuelles ont suggéré un lien entre la prise d'AD pendant la grossesse et l'augmentation du risque de malformations congénitales (89), d'hypertension pulmonaire du nouveau-né (35), et de prématurité (544). Également, une association entre l'utilisation périnatale d'AD et le risque de diabète gestationnel (545) et de prééclampsie (546) a été documentée. Peu d'études antérieures ont évalué l'impact de la prise des AD pendant la grossesse sur la santé mentale de l'enfant, spécifiquement le TSA et le TDAH. De plus, les résultats étaient contradictoires en raison de plusieurs limites méthodologiques, comme le manque de puissance statistique et le biais de confusion par la sévérité de la dépression. Il nous a paru essentiel d'investiguer cette potentielle association entre l'utilisation périnatale d'AD et le risque des troubles du neurodéveloppement, le TSA et le TDAH. L'axe de recherche 1 (article 1 et 2) et l'axe de recherche 3 (article 4) constituent un apport significatif à la littérature sur l'impact du traitement pharmacologique des femmes enceintes sur l'occurrence du TSA et du TDAH chez l'enfant et permettent de contribuer à la compréhension de cette association en tenant compte des limites méthodologiques observées dans les études antérieures.

En outre, nous nous sommes intéressés à explorer le portrait de l'usage des médicaments spécifiques aux TDAH compte tenu que les données sont limitées pour la population canadienne. Plusieurs études représentant différentes populations dans le monde ont évalué la prévalence de l'utilisation de médicaments pour le TDAH. Bien qu'il ait été montré que

l'utilisation des médicaments spécifiques du TDAH a augmenté au fil du temps chez les enfants, il existe peu de données disponibles à ce jour concernant les tendances de l'utilisation des médicaments prescrits pour le traitement du TDAH au Canada. En conséquence, l'axe de recherche 3 (article 3) constitue un ajout important à la littérature en fournissant une image plus précise des changements de tendances d'utilisation de médicaments de TDAH à long terme. En outre, l'axe de recherche 3 permet d'obtenir des informations additionnelles concernant les caractéristiques du dosage et les déterminants de l'utilisation de ces médicaments, ce qui peut contribuer à guider les professionnels de la santé dans les décisions de traitement et assurer un meilleur suivi des enfants atteints de TDAH.

## **6.1 Discussion générale**

Globalement, bien que le risque absolu de TSA est faible, nous avons mis en évidence que la prise d'AD pendant les 2<sup>e</sup>/3<sup>e</sup> trimestres de grossesse est associée à une augmentation statistiquement significative de 87% du risque de TSA par rapport à la non-exposition pendant la grossesse, ce qui signifie que la prévalence de TSA passe de 1% (dans la population générale) à presque 2%. En outre, nous avons trouvé que l'utilisation des ISRS durant les 2<sup>e</sup>/3<sup>e</sup> trimestres de grossesse hausse considérablement le risque que le bébé soit atteint de TSA. Bien que le risque de TSA demeure faible suite à l'exposition prénatale aux AD, ces résultats sont d'une importance capitale vu l'utilisation répandue d'AD chez les femmes enceintes.

Dans la revue systématique, en examinant les études évaluant l'association entre l'exposition aux AD et le risque de TSA, les associations observées étaient sujettes à une limite principale relative à la nature observationnelle des études, notamment le biais de confusion par indication. Bien que certaines études aient tenté de contrôler pour la confusion par la sévérité

de la maladie sous-jacente, un biais de confusion par la sévérité de ces troubles psychiatriques ne peut être exclu. En effet, la définition des troubles psychiatriques varie d'une étude à une autre et est basée sur le fait d'avoir un diagnostic de troubles psychiatriques recueillis dans les BD administratives. Par conséquent, un biais d'information peut s'introduire dans la mesure que les maladies psychiatriques ne sont pas adéquatement capturées dans les BD (une sous-identification des maladies psychiatriques). Ainsi, en prenant en considération les limites des études incluses dans la revue systématique et la méta-analyse, nous constatons que l'association entre l'exposition aux AD durant la grossesse et le risque de TSA demeure controversée. D'autre part, compte tenu que selon l'évaluation de la qualité des études (annexe 10) les études étaient de qualité pauvre, modérée et bonne et de la présence d'un biais potentiel de confusion résiduelle par les troubles psychiatriques de la mère ou par d'autres facteurs de confusion non-mesurés dans toutes les études, il ne nous sera pas possible d'écarter que l'augmentation observée dans les résultats de la méta-analyse est probablement expliquée par la confusion résiduelle. Par conséquent, des études de très haute qualité avec des mesures plus valides et des méthodes statistiques plus robustes permettant de tenir en compte adéquatement les facteurs de confusion résiduelle incluant les maladies psychiatriques de la mère et les facteurs génétiques, sont essentielles pour tirer des conclusions définitives. Dans l'ensemble, malgré les forces de ces études (y compris les tentatives de contrôle du biais de confusion par indication et autres facteurs de confusion, la nature prospective de collecte des données dans les BD et la grande taille de l'échantillon), l'incertitude demeure quant à savoir si l'utilisation d'AD en général, et les ISRS spécifiquement, pendant la grossesse augmente de manière indépendante le risque de TSA chez l'enfant à cause de la présence d'un grand risque de biais dans les associations observées.

En outre, nous avons mis en évidence que l'exposition aux AD pendant les 2<sup>e</sup>/3<sup>e</sup> trimestres de grossesse est associée à une augmentation statistiquement significative du risque de TDAH de 30%. Toutefois, aucune association n'a été observée suite à l'exposition à ces médicaments au 1<sup>er</sup> trimestre de grossesse. Par conséquent, suite à l'exposition aux AD aux 2<sup>e</sup>/3<sup>e</sup> trimestres de grossesse, le risque absolu de TDAH monte à 6,5%, tandis que dans la population générale la prévalence a été estimée à 5,29%. Nous avons aussi observé une augmentation du risque de TDAH de 80% suite à l'exposition aux ATC. Étant donné que les femmes enceintes se voient actuellement prescrire des AD, et compte tenu de la forte prévalence du TDAH et des répercussions négatives sur le développement éducatif et psychosocial des enfants affectés, nos conclusions recommandent la prudence dans la prescription d'AD durant la grossesse.

Concernant l'axe de recherche 2 de la présente thèse, nos résultats suggèrent que la prévalence de l'utilisation des médicaments de TDAH chez les enfants âgés de 17 ans ou moins est en augmentation au fil du temps, plus particulièrement chez les garçons. Ces résultats confirment les conclusions antérieures et apportent des données plus récentes en matière de prévalence. En outre cette augmentation de la prévalence d'utilisation de médicament pour TDAH peut être expliqué par un surdiagnostic de TDAH rapporté par des études antérieures (380, 547). Compte tenu qu'il a été démontré une association entre le mois de naissance et l'augmentation du risque de recevoir de diagnostic au moment de l'entrée à l'école (385, 386), le mois de naissance peut être un déterminant supplémentaire de cette augmentation observée.

Nous avons aussi montré que les médicaments contre le TDAH sont prescrits principalement selon les recommandations dans les lignes directrices, ce qui est rassurant. Aucune autre étude n'a examiné de façon détaillée le portrait de l'usage des médicaments contre le TDAH. Nous rapportons que 20,4% des enfants changent de classe de médicaments pour le

TDAH, passant d'un psychostimulant à un non- psychostimulant. Nous avons également mis en évidence que plusieurs facteurs relatifs aux caractéristiques de l'enfant sont associés à l'utilisation des médicaments pour TDAH chez les enfants diagnostiqués avec un TDAH, tels que le sexe, les comorbidités et la prise d'AD avant d'être diagnostiqués. D'autre part, nous avons identifié d'autres prédicteurs, notamment des caractéristiques de la mère, telles la dépression/anxiété et le SSE. Nous avons aussi démontré que l'utilisation gestationnelle d'AD était un facteur de risque d'utilisation des médicaments de TDAH, ce qui corrobore plusieurs études antérieures, incluant l'article 4 présentés dans cette thèse, qui ont considéré que la prise d'AD est associée à une augmentation du risque de TDAH chez l'enfant. En effet, il y a un chevauchement des données utilisées pour les axes de recherche 3 et 4, avec la différence que l'axe de recherche 4 inclue des données jusqu'en 2009. Dans les deux études, on a remarqué une convergence des résultats concernant le lien entre la prise d'AD au 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> trimestres de grossesse et le TDAH. Pour l'axe de recherche 3, il ressort que la prise d'AD au 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> trimestres de grossesse est un prédicteur potentiel d'utilisation de médicaments pour le TDAH, même lorsque d'autres facteurs déterminants potentiels sont pris en considération. Similairement, dans l'axe de recherche 4, nous avons observé une association entre l'exposition aux AD au 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> trimestres et le risque de TDAH. La différence entre ces résultats est que pour l'axe de recherche 3, comme rapporté dans le tableau 2, l'analyse ajustée est non significative, alors que dans l'axe de recherche 4.

### **6.1.1 Plausibilité biologique**

D'un point de vue de plausibilité biologique, il existe une explication pour l'association observée entre l'exposition prénatale aux AD, particulièrement les ISRS, et l'augmentation accrue du risque de TSA chez l'enfant. En effet, les AD peuvent engendrer le TSA s'ils sont

utilisés pendant la période critique de développement du cerveau du fœtus, puisque la sérotonine peut moduler de nombreux processus développementaux prénataux et postnataux, y compris la division cellulaire, la croissance des neurites, la migration des neurones, la synaptogénèse et la différenciation cellulaire (548, 549). L'implication de la sérotonine dans le développement du cerveau a bien été décrite avec des modèles animaux étant donné qu'il a été montré que le transporteur de la sérotonine (5-HTT) est exprimé dans de nombreuses régions du cerveau au cours du développement prénatal et au début du développement postnatal (550). En fait, des études expérimentales, utilisant des modèles de rongeurs, ont indiqué que l'inhibition transitoire du transporteur de la sérotonine par le chlorhydrate de fluoxétine au cours du développement précoce du cerveau a des conséquences sur certains comportements mesurés plus tard dans la vie (551, 552), soulignant l'implication de la sérotonine dans la maturation du cerveau. L'association entre une altération des voies de signalisation de la sérotonine et du risque de développer le TSA a été évoquée par la détection d'une élévation des niveaux de sérotonine plaquettaire, ou hyperserotonemia, dans 30% des enfants atteints d'autisme (553, 554). Le mécanisme responsable de la médiation de ce phénomène d'hyperserotonémie demeure mal connu. Cependant, certaines études ont suggéré quelques candidats, incluant une synthèse accrue de la sérotonine dans l'intestin (555), une augmentation de l'absorption de la sérotonine par les plaquettes (556), une diminution de la libération par les plaquettes (557), une diminution du catabolisme de la sérotonine (558), ou une interaction gène-gène (559). L'hypothèse de l'implication du phénomène d'hyperserotonémie dans le développement du TSA avance que durant les stades de développement précoce, soit avant que la barrière hématoencéphalique devienne imperméable à la sérotonine, des niveaux élevés de sérotonine peuvent entrer dans le cerveau du fœtus en cours de développement, entraînant ainsi une perte des terminaisons de la

sérotonine via une rétroaction négative, ce qui pourrait alors conduire à certains changements comportementaux et cellulaires liés à l'autisme (560).

En ce qui concerne le lien entre l'utilisation d'AD pendant la grossesse et le risque de développer le TDAH, il est plausible que les AD, en particulier les ATC, soient associés à une augmentation du risque de TDAH. Des études neuropharmacologiques et animales ont souligné l'implication de la dysrégulation de la dopamine, et la perturbation du système noradrénergique dans la physiopathologie du TDAH (561-563). De plus, des preuves neurobiologiques ont indiqué l'implication du système sérotoninergique dans le TDAH. En effet, la sérotonine joue un rôle clé dans la médiation des éléments composants (hyperactivité et impulsivité) du comportement du TDAH (564). En outre, il a été rapporté qu'une altération du système sérotoninergique peut mener à une perturbation du système dopaminergique et ainsi influencer le comportement médié par la dopamine. Les ATC agissent par inhibition de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline, augmentant ainsi les taux de ces neurotransmetteurs dans le cerveau. Il a été montré que les ATC peuvent aussi traverser le placenta, et donc y inhiber la recapture de la sérotonine et de la norépinéphrine dans le cerveau du fœtus, entraînant ainsi des anomalies dans les systèmes sérotoninergiques et noradrénergiques en développement. Ultiment, ces anomalies pourraient entraîner des comportements d'inattention ou d'hyperactivité-impulsivité, comme dans le cas des enfants souffrant du TDAH.



## **6.1.2 Forces et limites de ces études**

Les trois axes de recherche présentés dans le présent projet de thèse possèdent des forces et des faiblesses qui ont été mentionnées dans les articles retrouvés dans le chapitre 5 rapportant les résultats.

### **6.1.2.1 Forces des études**

Bien que les forces des articles inclus dans cette thèse ont été présentées dans la section discussion de chaque article figurant dans le chapitre 5 (résultats), les avantages méthodologiques sont indiqués de façon détaillée ci-dessous.

**Utilisation de la CGQ :** La CGQ utilisée comme source de données (article 2, 3 et 4) constitue une force majeure pour effectuer les trois études présentées dans ce projet de thèse. En effet, l'utilisation des données à partir de la CGQ a permis de limiter la possibilité d'un biais de sélection qui peut se produire dans une étude de cohorte. Ce biais est défini par une erreur systématique qui induit une estimation incorrecte de la mesure d'association parce que la population à l'étude est différente de la population cible (565). Une étude de cohorte peut être sujette à un biais de sélection dans le cas où des pertes au suivi liées au développement de l'événement surviennent, ce qui se traduit par des pertes de vue différentielle entre les groupes exposé et non-exposés. D'autre part, un biais de sélection peut survenir dans une étude de cohorte dans le cas de la présence d'un problème d'attrition dû à un refus ou abandon lié au facteur d'exposition et à la maladie, ce qui peut entacher la validité des résultats dans la mesure où les participants de l'étude sont différents de ceux qui ont abandonné ou refusé. Ce problème d'attrition est fortement limité dans nos études de cohorte utilisant des données collectées à partir des BD administratives. Étant donné que la CGQ inclut toutes les grossesses survenues au Québec entre 1998 et 2015 et couvertes par le régime de la RAMQ pour l'assurance pour les

médicaments, les pertes au suivi peuvent survenir dans le cas d'un déménagement hors province de Québec ou un décès. Ainsi, il est très peu probable qu'un biais de sélection survienne dans nos études de cohorte portant sur le TSA et le TDAH. De plus, nous avons pris en considération dans nos analyses les cas de décès (censure), dans les articles 2 et 4, et la fin de couverture pour les médicaments de TDAH (censure) dans l'article 4.

La CGQ nous a permis d'avoir de larges tailles d'échantillon s'étalant sur un maximum de 11 années de suivis (Axes de recherche 1 et 3) et 17 années de suivis (Axe de recherche 2), même après l'application des critères d'exclusion pour construire la population à l'étude (articles 2, 3 et 4), ce qui nous a offert une puissance statistique relativement importante pour détecter une potentielle association entre l'exposition aux AD et le risque de TSA et de TDAH, mais aussi d'identifier plusieurs déterminants de l'utilisation de médicaments de TDAH chez les enfants. En effet, le nombre de cas de TSA et de TDAH exposés aux AD pendant la période gestationnelle (n=46 pour TSA et n=267 pour TDAH) était relativement supérieure à celui rapporté par la plupart des études antérieures. Également, il nous devenait possible d'évaluer le risque de TSA et TDAH associés à l'exposition aux AD durant la grossesse, en fonction de diverses classes d'AD, mais aussi par type d'AD (Annexe 6).

La CGQ se démarque aussi par le fait qu'elle contient plusieurs données portant sur une multitude de variables pouvant potentiellement confondre l'association entre l'exposition aux AD pendant la grossesse et le risque de TSA et TDAH, ce qui nous a permis d'ajuster pour ces variables dans nos modèles multivariés (article 2 de l'axe de recherche 1 et article 4 de l'axe de recherche 3). De plus, la CGQ a l'avantage de fournir des informations précises sur les médicaments dispensés, ce qui nous a permis d'évaluer les caractéristiques du dosage des médicaments de TDAH (deuxième étude) et d'examiner l'exposition aux AD par trimestre de

grossesse. Cet avantage est important, puisque les 2<sup>e</sup>/3<sup>e</sup> trimestres de grossesse sont considérés comme la fenêtre d'exposition critique dans le développement du cerveau du fœtus. Donc, cet avantage est considérable pour l'évaluation de l'impact de l'exposition aux AD pendant la grossesse et le risque de TSA et TDAH chez l'enfant.

Les études conduites avec la CGQ, formée par le jumelage des BD administratives, permettent d'obtenir des données sur des événements indésirables à long terme, tel que le TSA et le TDAH, et sur des périodes de temps importantes (11 années pour l'axe de recherche 1 (article 2) et 3, et 17 années après la mise à jour pour l'axe de recherche 2) à prix relativement bas, tout en ayant l'avantage de refléter la pratique médicale au Québec.

### **Validité interne des études**

#### **A. Mesure de l'exposition**

La CGQ inclut des données collectées de façon prospective, ce qui permet de réduire la possibilité d'introduire un biais de mémoire dans l'évaluation de l'exposition aux médicaments. Un biais de mémoire est une erreur systématique menant à une estimation incorrecte de la mesure d'effet en raison d'une erreur de classification différentielle de l'exposition aux médicaments (566). Ce biais se produit souvent lorsque la mesure de l'exposition est effectuée après la survenue de l'issue. Par conséquent, lors de l'interrogation des mères sur leur utilisation de médicaments, les mères des enfants atteints de TSA ou de TDAH ont tendance à se souvenir mieux de leurs expositions aux médicaments par rapport aux mères des enfants non-atteints de TDAH et de TSA, ce qui peut engendrer une surestimation de la mesure d'association. Dans le cas de nos études, vu que l'information concernant l'exposition aux médicaments, incluant les AD, a été collectée prospectivement en utilisant le fichier pharmaceutique de la RAMQ, un biais de mémoire a été évité. Ce même avantage s'applique dans l'évaluation des comorbidités

mesurées à partir des codes de diagnostic collectés dans la CGQ. D'autre part, les données collectées sur les diagnostics posés par les médecins ont été validées dans la BD administrative MED-ECHO (500).

La CGQ nous a permis d'obtenir des données précises sur l'utilisation des médicaments, notamment la dose, la durée et la quantité, ce qui évite un biais de mémoire dans l'évaluation du portrait d'usage des médicaments du TDAH chez l'enfant (deuxième étude) sans avoir recours aux données rapportées par la mère, ce qui n'est pas le cas de plusieurs études s'intéressant à cette question de recherche, et dans la mesure de l'exposition aux AD durant la grossesse.

Considérant que l'âge gestationnel inclus dans la CGQ a été validé par échographie, nous avons pu évaluer exactement la période d'exposition aux médicaments pendant la grossesse, ce qui permet d'empêcher la présence d'une erreur de classification non-différentielle dans la mesure de l'exposition aux AD, qui pourrait entraîner une sous-estimation de la mesure d'association qui tend vers la nulle.

Un autre avantage majeur à souligner, surtout dans les cas d'études épidémiologiques observationnelles de nature étiologique, est l'utilisation des données validées sur l'exposition d'intérêt pour les études 1 et 3. En effet, dans une étude de validation conduite par notre groupe de recherche en comparant les données sur l'exposition aux médicaments durant la grossesse obtenus par la base de données administrative de la RAMQ (fichier des médicaments dispensés) et celles recueillis par des questionnaires auto-administrés aux femmes sur les médicaments pris pendant la grossesse, la valeur prédictive positive (VPP) et la valeur prédictive négative (VPN) trouvées pour l'utilisation des AD étaient excellentes (VPP=100%, IC à 95% 100-100% et VPN=96%, IC à 95% 92-100%) (517). Par conséquent, ceci limite la possibilité de la présence

d'un biais d'information non-différentielle dans la mesure de l'exposition aux AD pendant la grossesse dans nos études examinant l'association entre la prise d'AD durant la grossesse et le risque de TSA et TDAH (études 1 et 3) et l'étude déterminant les prédicteurs de l'utilisation des médicaments de TDAH (deuxième étude).

Un biais de détection peut survenir en raison de changement de pratique médicale, ce qui se traduit par une erreur de classement du TDAH et du TSA qui fasse tendre les associations vers la nulle. Malgré que les données de la CGQ aient été collectées prospectivement, limitant ainsi le biais de détection, nous avons pris en considération ce potentiel biais en ajustant pour l'année de naissance de l'enfant.

### **B. Ajustement pour des variables potentiellement confondantes**

Les études pharmaco-épidémiologiques de nature observationnelles sont sujettes à un biais de confusion. Ce dernier est une erreur systématique causée par un facteur confondant entraînant une distorsion de l'estimation de l'effet de l'exposition sur l'issue d'intérêt. Une variable est dite confondante lorsqu'elle est associée à la fois à l'exposition d'intérêt et à l'issue à étudier sans être dans le chemin causal entre ces deux éléments. Tel que décrit dans les sections 4.4.6 et 4.5.6, nous avons pris en considération plusieurs facteurs potentiellement confondants dans nos analyses multivariées ajustées. Ces facteurs confondants comprennent des caractéristiques relatives à la mère, telles que les comorbidités (hypertension, diabète, TDAH) et les caractéristiques sociodémographiques, par exemple l'âge de la mère et le statut marital. Ainsi, ceci permet de réduire l'introduction d'un biais de confusion qui pourrait expliquer entièrement les associations positives observées dans nos études.

Le biais de confusion par indication est principalement la menace majeure des études pharmaco-épidémiologiques étiologiques évaluant le lien entre l'utilisation des médicaments et une maladie donnée. Un biais de confusion par indication peut s'introduire lorsque le risque de la survenue de l'événement indésirable étudié est lié en partie ou en totalité à l'indication pour laquelle le médicament est prescrit, mais pas à l'utilisation du médicament en soi (567). Nous avons utilisé plusieurs approches pour contourner ce biais. En effet, dans l'axe de recherche 1 1, pour l'article 2 portant sur l'évaluation de l'effet de l'exposition aux AD durant la grossesse et le risque d'avoir un enfant souffrant de TSA, nous avons contrôlé pour le biais de confusion par indication au moment de la conception de l'étude en effectuant des analyses restreintes à une sous-cohorte de femmes dépressives ayant un diagnostic de dépression/anxiété une année avant ou durant la grossesse. De plus, nous avons ajusté pour les autres troubles psychiatriques maternels une année avant ou durant la grossesse. Également, dans les analyses multivariées pour cette sous-cohorte, nous avons ajusté pour des troubles psychiatriques de la mère autres que la dépression.

Concernant la troisième étude l'association entre la prise d'AD pendant la grossesse et le risque de TDAH, nous avons pallié au biais de confusion premièrement au niveau des analyses statistiques en ajustant pour la dépression/anxiété maternelle et les autres troubles psychiatriques, et deuxièmement, en effectuant une analyse de sensibilité en définissant l'exposition aux AD en fonction des médicaments dispensés et du diagnostic de dépression/anxiété. Ainsi, nous avons généré quatre catégories d'exposition : 1) femmes non exposées et sans diagnostic de dépression/anxiété [référence], 2) femmes exposées et avec diagnostic de dépression/anxiété, 3) femmes exposées et sans diagnostic de dépression/anxiété, et 4) femmes non-exposées et avec un diagnostic de dépression/anxiété. Ces catégories nous ont

permis de distinguer directement l'effet de l'exposition aux AD sur le risque de TDAH indépendamment de la dépression/anxiété maternelle. Les résultats obtenus après avoir contrôlé pour un potentiel biais de confusion d'indication n'ont pas changé les conclusions de nos analyses principales. Par conséquent, il est peu probable qu'un biais d'indication puisse complètement expliquer les associations positives trouvées dans nos axes de recherche 1 et 3.

La prématurité et le faible poids à la naissance sont des facteurs de risque de TDAH et TSA, sont associés à l'exposition aux AD et se retrouvent dans le chemin causal. Conséquemment, il n'était pas approprié d'ajuster nos analyses statistiques pour ces deux variables, comme c'était le cas d'études antérieures, ce qui aurait eu comme conséquence de biaiser nos résultats davantage (568). De plus, nous avons pris en considération la prématurité en excluant tous les enfants nés prématurés.

Concernant l'axe de recherche 3, il est important de souligner qu'au cours des 6 premières années de la vie d'un enfant, certains facteurs de développement pourraient être liés au TDAH. Cependant, nous n'avons pas ajusté pour ces facteurs, car les variables développementales sont moins susceptibles d'être liées à l'utilisation gestationnelle d'AD, et donc qu'elles soient des facteurs confondants.

En ce qui concerne l'article 1 portant sur une revue examinant l'association entre les AD, en particulier les ISRS et le risque de TSA, cet article a l'avantage d'examiner les connaissances disponibles portant sur un sujet précis, recueillies à partir de la littérature pertinente, ce qui permet d'aider les professionnels de la santé, les patients et les décideurs dans la prise d'un choix éclairé fondé sur des données probantes.

### 6.1.2.2 Limites des études

Biais de sélection : Les analyses restreintes aux enfants nés à terme dans l'évaluation de l'association entre l'exposition aux AD et le risque de TSA permet d'obtenir une population à l'étude plus homogène en termes des caractéristiques potentiellement liés au développement de TSA. En effet, il a récemment été rapporté que le taux de prévalence de TSA chez les enfants prématurés est de 7%, ce qui est plus élevé que celui observé dans la population générale(569). Plusieurs explications ont été suggérées, incluant que les TSA se développent chez les individus qui subissent des degrés divers de facteurs de stress exogènes au cours d'une période critique du développement du cerveau in utéro(570). D'autre part, il a été suggéré que l'association entre la prématurité et le risque élevé de TSA peut être attribué au fait que les facteurs qui déclenchent le mécanisme de la naissance prématuré pourraient également initier des voies de développement anormales du cerveau, créant un 'perfect storm' d'interactions entre les facteurs génétiques et des expositions environnementales, ce qui engendre une réponse immunitaire foetale et conduit à la fois à la naissance prématurée et une altération du développement du cerveau et des connexions neuronales(571). Compte tenu du fait que les enfants prématurés peuvent présenter des caractéristiques différentes de ceux nés à terme, nous les avons exclus de notre étude pour sélectionner une population assez homogène. Toutefois, étant donné que la prise d'AD durant la grossesse a été rapportée comme étant associée à une augmentation du risque de la naissance prématuré (37), et que la prise d'AD peut être liée à la prématurité et au TSA de façon indépendante, un potentiel biais de sélection peut s'introduire influençant la mesure de l'effet d'AD sur le risque de TSA. Il est probable que l'exclusion des enfants nés prématurés de la population à l'étude affecte la possibilité d'exclure sélectivement les résultats



potentiellement dus à une exposition fœtale aux AD. Également, la validité externe peut être probablement limitée par ce critère d'exclusion.

**Biais d'information :** Le biais d'information est une erreur systématique dans la mesure d'association due à une erreur de classement des variables, incluant l'exposition ou l'issue étudiée. Le biais d'information par rapport à l'issue peut être non-différentielle si la probabilité d'erreur de classification est la même pour les groupes d'exposition, résultant en une mesure d'association biaisée vers un effet nul (572). Cependant, le biais d'information différentielle s'introduit si les participants composant les groupes à comparer sont évalués différemment, ce qui entraîne une sous-estimation ou une surestimation de la mesure d'effet (572).

Une des critiques importantes des études conduites pour la réalisation de ce projet de thèse est la validité des données portant sur les codes diagnostiques de TSA et de TDAH. En effet, l'information sur le TSA et le TDAH a été collectée à partir de la CGQ dans les BD administratives de la RAMQ (fichier de services médicaux) et de la MED-ECHO, ce qui est similaire aux études antérieures qui ont recueilli l'information en utilisant des BD administratives. Puisque les données sur le TSA et le TDAH n'ont pas été validées dans la CGQ, cette faiblesse peut causer une sous-estimation vers un effet nul de la mesure de l'association quantifiée dans les articles 2 et 4. De plus, en ce qui concerne la validité des données de diagnostic du TSA, dans une étude de validation des codes de diagnostic de TSA dans les BD administratives, en comparant les cas de TSA enregistrés dans les BD administratives en utilisant des algorithmes par rapport aux dossiers médicaux, il a été rapporté que l'identification de cas de TSA par le biais d'un algorithme basé sur au moins deux diagnostics de TSA enregistrés dans la BD permet d'obtenir une valeur prédictive positive plus élevée (VPP= 87,4%, IC à 95% 78,2%-96,5%) comparativement à l'identification de cas de TSA par

l'intermédiaire d'un algorithme basé seulement sur au moins un diagnostic de TSA (VPP= 76,5%, IC à 95% 68,4%-84,6%), suggérant qu'un tel algorithme est un moyen plus valide pour déterminer des vrais cas de TSA dans les BD administratives (525). En outre, au Canada, une étude conduite en Nouvelle Écosse examinant la validité des diagnostic de TSA dans différentes BD administratives de santé en comparant plusieurs algorithmes appliqués pour chaque BD aux données de diagnostic de TSA dans un étalon d'or (IWK Autism Team) a montré que la spécificité était 83% et la sensibilité de 62,5% quand l'identification de cas de TSA est obtenue à partir de deux BD en utilisant pour chacun un algorithme exigeant un seul diagnostic ou plus, mais aux dépens d'une sensibilité réduite(573). Toutefois, compte tenu que nous avons pris en considération un ou plus diagnostic relatif au TSA recueillis à partir de deux BD (fichier de services médicaux de la RAMQ et MED-ECHO) dans la définition de TSA, on ne peut pas exclure un biais d'information.

Bien que le diagnostic de TSA et de TDAH ne se fasse pas par une simple visite chez le médecin, mais implique un processus plus profond et long nécessitant une évaluation complétée des antécédents physiques et psychiatriques, des tests de dépistage pour éliminer d'autres troubles psychiatriques et comorbidités, et des entrevues et questionnaires pour examiner les symptômes à remplir par les parents ou par d'autres personnes significatives, telles les éducatrices à l'école pour le TDAH, des analyses de sensibilités ont été effectuées pour vérifier la robustesse de nos résultats. Les analyses de sensibilité conduites dans cette étude dans lesquelles le TSA est défini par un diagnostic reçu par un psychiatre et/ou neurologue ont montré une augmentation du risque de TSA légèrement plus faible que celle observée dans l'analyse principale et non statistiquement significative.

D'autre part, compte tenu que l'augmentation importante de la prévalence de TSA porte à suggérer une diminution substantielle du seuil des critères de diagnostic, nous ne pouvons pas exclure complètement la possibilité d'erreur de classification dans le diagnostic de TDAH. Conséquemment, un biais d'information peut être présent, menant à une sous-estimation de la mesure d'effet.

Concernant l'axe de recherche 3, lorsqu'on considérait uniquement les codes diagnostics de TDAH posés par les spécialistes, les résultats étaient comparables à ceux de l'analyse principale. D'autre part, l'âge moyen de diagnostic de TSA et de TDAH observés dans les études (articles 2 et 4) étaient respectivement de 4,6 ans ( $\pm 2,2$  ans, âge médian=4 ans) et 6,3 ans ( $\pm 2,3$  ans, âge médian=7 années), ce qui corroborent avec les lignes directrices sur l'âge de diagnostic du TSA et du TDAH chez l'enfant. De plus, pour l'article 4 portant sur l'évaluation du risque de TDAH associé à l'exposition aux AD durant la grossesse, une analyse de sensibilité a été conduite qui consistait à restreindre l'analyse à une sous-cohorte d'enfants nés avant 2004 compte tenu que la probabilité d'être diagnostiqué avec un TDAH ou d'avoir une prescription de médicaments du TDAH est faible pour les enfants âgés de moins de 6 ans. Les résultats de cette analyse étaient comparables à ceux de l'analyse principale, ce qui est rassurant pour la validité de notre mesure de TDAH.

D'autre part, étant donné que pour la mesure de TDAH, nous avons pris en considération à la fois l'utilisation des médicaments pour TDAH et les diagnostics de TDAH afin d'augmenter la validité de nos résultats, il est possible qu'un biais d'information différentielle puisse se produire dans la mesure où les femmes souffrant de dépression ou utilisant des AD ont tendance à examiner leur enfant pour le TDAH ou à accepter la pharmacothérapie pour traiter leur enfants atteint d'un TDAH comparativement aux femmes qui ne prennent pas d'AD ou qui ne sont pas

dépressives. Toutefois, il n'existe aucune évidence scientifique portant sur le fait que la dépression maternelle ou l'exposition de la mère aux AD ait un impact sur leur attitude vis-à-vis la consommation des médicaments de TDAH par leurs enfants. De plus, dans une analyse de sensibilité dans laquelle le TDAH avait été défini par seulement des diagnostics confirmés par des spécialistes indépendamment de l'utilisation de médicaments, nous avons trouvé des résultats similaires à ce qui était observé dans l'analyse principale (tableau S6 dans l'annexe 8).

Une différence dans les taux de prévalence du TDAH pourrait être présente si certains parents interprétaient différemment des problèmes de comportement similaires et acceptaient plus ou moins que leurs enfants soient évalués ou traités pour le TDAH. Toutefois, il est peu probable que l'exposition de la mère aux AD soit associée à ces différences de comportement parentaux en matière de recherche de soins et d'acceptabilité des traitements pharmacologiques pour ces enfants souffrant du TDAH, incluant la détection de diagnostic du TDAH et la décision des parents pour l'utilisation de médicaments pour le TDAH. À présent, il n'existe aucune preuve scientifique cohérente concernant l'influence de l'exposition des parents aux AD sur ces différences de comportements. D'autre part, on a examiné parmi les enfants ayant un diagnostic de TDAH s'il existe des différences d'utilisation de médicament pour le TDAH en fonction du statut d'exposition aux AD. Les résultats ont montré qu'il n'y a aucune différence statistiquement significative de l'utilisation de médicaments pour le TDAH pour ceux exposés aux AD et ceux non-exposés.

En outre, aucune différence statistiquement significative pour l'utilisation des médicaments pour le TDAH chez les enfants n'a été observée alors que nous avons comparé la proportion d'utilisation de médicaments pour le TDAH en fonction de la dépression maternelle et l'utilisation d'AD et la dépression maternelle sans l'utilisation d'AD.

Bien que les données sur l'exposition aux AD durant la grossesse aient été validées dans la CGQ, on ne peut pas exclure un biais d'information lié à l'adhérence au médicament puisque'une prescription remplie de médicament ne reflète pas forcément la consommation du médicament. Cependant, une étude de validation antérieure menée par notre groupe de recherche et visant à comparer les informations sur les prescriptions d'AD enregistrées dans le fichier pharmaceutique de la RAMQ et celles recueillies à partir des questionnaires auto-administrés à des mères sur leur consommation de médicaments, y compris les AD durant la grossesse, a montré une VPP=100% et une VPN=96% (517). De plus, une étude conduite par De Jong et coll. (521) a indiqué que l'évaluation des prescriptions remplies d'ordonnances représente la façon la plus précise d'estimer l'utilisation réelle des médicaments dans un contexte de large population, en rapportant que 94% de tous les médicaments dispensés aux femmes enceintes sont effectivement pris.

**Biais de confusion résiduelle :** Un biais de confusion résiduelle peut s'introduire dans les études pharmaco-épidémiologiques de nature observationnelle dû à l'absence de contrôle pour des facteurs confondants non-mesurés, l'ajustement pour la sévérité de la maladie pour laquelle le médicament est prescrit, une erreur de mesure des variables confondantes pour lesquelles un ajustement a été effectué dans les analyses statistiques ou un manque de précision des données sur la variable de confusion.

Malgré que dans nos études, en particulier dans les études étiologiques (études 1 et 3), nous ayons ajusté pour plusieurs variables potentiellement confondantes, nous ne pouvons pas exclure complètement un biais de confusion résiduelle. En effet, certaines variables concernant les habitudes de vie de la mère (consommation d'alcool, tabagisme, prise d'acide folique) qui

ont été identifiées comme des facteurs de risque du TSA et du TDAH, ne sont pas disponibles dans la CGQ. Par conséquent, un manque de contrôle pour ces variables peut mener à un biais de confusion résiduelle. En revanche, dans nos analyses d'une sous cohorte de femmes ayant la dépression, nous avons tenté de contrôler par *design* pour ce biais en assumant que les femmes enceintes dépressives ont des habitudes de vie comparables, ce qui réduit la présence dans nos études d'un biais de confusion résiduelle par des facteurs non-mesurés et ainsi un tel biais ne pourrait pas entièrement expliquer nos résultats. D'autre part, bien que nous n'ayons pas pu ajuster pour les habitudes de vie de la mère, nos résultats concordent avec ceux d'autres études qui ne tenaient pas non plus en compte le tabagisme et la consommation d'alcool.

Dans le contexte de la possibilité d'un biais de confusion résiduelle par des facteurs non mesurés, bien qu'il existe des preuves sur le lien entre l'exposition prénatale aux pesticides et le risque de TSA (574, 575) et TDAH (576, 577) chez les enfants, nous n'étions pas en mesure d'ajuster pour ce facteur dû à l'absence de l'information dans la CGQ. Toutefois, il est peu probable qu'il s'agisse d'un facteur de confusion étant donné qu'il n'y a pas d'évidence que ce facteur est associé à l'utilisation d'AD. De plus, nous avons partiellement pris en compte ce facteur en ajustant pour la zone de résidence, ce qui a contribué à minimiser son impact sur l'association entre l'utilisation d'AD pendant la grossesse et l'augmentation du risque de TSA et de TDAH.

Dans les articles portant sur l'association entre les d'AD et le TSA et TDAH, la possibilité d'un biais de confusion résiduelle par indication (principalement par la dépression maternelle) et la sévérité de la dépression est possiblement une faiblesse très importante à souligner. Nous avons pris des mesures pour contrôler la dépression maternelle (soit au niveau des analyses par un ajustement dans les modèles multivariés pour la présence ou l'absence de

diagnostic de la dépression maternelle (axe de recherche 3) ou au niveau de la conception par la restriction des analyses aux enfants issues des mères qui ont eu un diagnostic de dépression (axe de recherche 1). Toutefois, le diagnostic de dépression maternelle a été identifié une année avant ou durant la grossesse à partir des BD et des erreurs de mesures dues à une sous-identification de la dépression dans ces BD administratives ne sont pas à exclure. Par conséquent, il nous convient de reconnaître qu'un biais de confusion par la dépression maternelle est potentiellement présent et ainsi, les facteurs génétiques partagées de la dépression et de TSA. En outre, nous avons utilisé les diagnostics de la dépression maternelle comme proxy d'indication pour la prise d'AD en utilisant les codes CIM-9 et CIM-10. Dans une revue systématique investiguant la validation de la définition de dépression dans les bases de données administrative, des VPP de 92% et 91,1% ont été rapportées pour les codes CIM-9 et CIM-10, respectivement (578). Néanmoins, les données concernant le diagnostic de la dépression dans la CGQ n'ont pas été validées, induisant probablement ainsi des erreurs de classification dans la mesure de la dépression.

L'effet de la présence d'un biais de confusion résiduelle par l'indication ou la sévérité de l'indication (dépression) causerait une surestimation du risque de TSA et TDAH associée à l'exposition aux AD durant la grossesse.

Par conséquent, malgré le contrôle pour la dépression maternelle dans nos analyses que ce soit par l'ajustement dans les modèles multivariés ou en stratifiant selon la dépression, un biais de confusion résiduelle ne peut pas être totalement exclu. D'autre part, Les AD peuvent être prescrits '*off-label*' pour d'autres indications que la dépression, par exemple pour traiter la douleur et l'insomnie (579). Cependant, malgré que nous n'ayons pas tenu en compte des indications non-dépressives dans les analyses, il est peu probable qu'elles soient des facteurs de

confusion étant donné qu'elles ne sont pas des facteurs de risque du TSA et du TDAH. Par conséquent, nous sommes confiants que nos estimations sont non-biaisées par ces indications. De plus, l'ajustement pour ces indications non-dépressives pour les AD dans les modèles multivariés aurait augmenté la variance de l'effet estimé, ce qui aurait réduit la précision (580).

Concernant le biais de confusion par la sévérité de la dépression, critique majeure affectant la validité interne des études antérieures, nous ne pouvons pas complètement exclure la confusion résiduelle par la sévérité de la dépression/anxiété malgré que nous ayons ajusté pour la sévérité de la dépression/anxiété maternelle dans nos analyses en prenant compte des variables de proxy de la sévérité, telles que l'utilisation d'AD une année précédant la grossesse, l'utilisation d'autres médicaments antipsychotiques et les diagnostics maternels d'autres troubles psychiatriques avant et durant la grossesse. Les indicateurs de la sévérité de la dépression ont été obtenus par le fait d'avoir au moins un diagnostic pour les troubles psychiatriques et l'utilisation des médicaments antipsychotiques autres que les antidépresseurs. Quoique ce proxy puisse être un bon indicateur pour détecter une sévérité de la maladie. Bien qu'on a tenté de contrôler pour la sévérité de la maladie en ajustant pour les antécédents psychiatriques et la prise d'autres médicaments antipsychotiques, ces indicateurs ne permettent pas de séparer complètement l'effet du médicament de l'effet de la sévérité de la maladie sur le risque de TDAH, et ainsi un biais de confusion résiduelle est à ne pas exclure. De plus, les femmes qui choisissent de continuer la prise d'AD durant les 2<sup>e</sup>/3<sup>e</sup> trimestres de grossesses peuvent potentiellement être des femmes atteintes de dépression sévère. Les options de traitement pharmacologique sont envisagées chez les femmes qui souffrent de symptômes de dépression modérés à sévère, en particulier si la capacité de la patiente à fonctionner est altérée par la



sévérité de la maladie. Certaines femmes qui souffrent de la dépression sévère optent pour l'utilisation des psychotropes pendant la grossesse pour mieux contrôler la maladie, alors que d'autres refusent catégoriquement de prendre des médicaments psychotropes pendant la grossesse en dépit de la sévérité de leurs symptômes(581). Toutefois, malgré que nous ayons ajusté pour la sévérité de la dépression/anxiété maternelle dans nos analyses en prenant compte des variables comme proxy de la sévérité, telles que l'utilisation d'AD une année précédant la grossesse, l'utilisation d'autres médicaments antipsychotiques et les diagnostics d'autres troubles psychiatriques avant et durant la grossesse, nous ne pouvons pas écarter un biais de confusion résiduelle par la sévérité de la dépression, ce qui pourrait expliquer les associations positives observées dans l'axe de recherche 1 ( article 2) et l'axe de recherche 3 ( article 4).

Étant donné que les facteurs génétiques sont impliqués dans l'étiologie du TSA et TDAH comme décrit aux sections 2.2.1.3 et 2.2.2.3, un biais de confusion résiduelle peut s'introduire également par ces facteurs. Pour l'article 2 portant sur l'association entre le risque de TSA et l'exposition aux AD pendant la grossesse, nous avons réalisé une analyse de sensibilité stratifiée sur les antécédents familiaux de TSA non publiées dans cet article, mais qui ont fait l'objet d'une autre publication (Annexe 6). Bien que le résultat observé dans cette analyse ait montré que le risque de TSA chez les enfants avec ou sans frères et sœurs atteints de TSA augmentait avec l'utilisation gestationnelle d'AD, ce qui est constant avec l'effet d'AD sur le risque de TSA observé dans l'article 2, un biais de confusion résiduelle ne peut pas être totalement exclus. Dans l'axe de recherche 3, nous avons effectué un ajustement pour des antécédents de TDAH chez les mères afin de pallier à ce biais de confusion résiduelle par la prédisposition génétique de TDAH. Toutefois, nous ne pouvons pas exclure complètement la présence de ce biais car les

données sur le diagnostic de TDAH chez la mère ne sont disponibles que pour la période d'étude entre 1998 et 2009, résultant possiblement en une erreur de classification de la mesure de TDAH. Dans les études antérieures, pour remédier à un potentiel biais de confusion par la composante génétique de TDAH, les auteurs ont mené des analyses de fratrie montrant l'absence d'une association statistiquement significative entre la prise d'AD pendant la grossesse et le risque de TDAH. Toutefois, la possibilité d'atténuation des associations due à l'erreur aléatoire plus élevée dans la mesure de l'exposition dans ces analyses de fratrie, conduisant à des associations plus faibles que celles observés dans les analyses chez l'ensemble des enfants, que ce soit des frères et sœurs ou non, a été rapporté (582). De plus, bien que les mesure d'association obtenues par les analyses de fratrie ne soient pas confondues par les facteurs familiaux partagés par les frères et sœurs (583), ces estimations sont sévèrement plus biaisées par les facteurs de confusion non-partagés pris en compte (582).

**Puissance statistique :** La CGQ a permis l'obtention de cohortes de taille suffisamment large afin d'avoir la puissance statistique requise pour investiguer la présence de différences significatives entre l'association aux AD et le risque de TSA et TDAH, identifier les tendances et caractéristiques d'usage de médicaments de TDAH et identifier plusieurs déterminants d'utilisation de médicaments de TDAH chez l'enfant. Toutefois, pour certaines analyses effectuées dans l'axe de recherche 1 (article 2) et l'axe de recherche 3, notamment, les analyses évaluant l'association entre le risque de TSA et TDAH et les différentes classes d'AD, nous n'avions pas de puissance statistique adéquate.

**Comparaisons multiples :** Dans la première (article 2) et troisième étude, plusieurs comparaisons ont été faites, ce qui peut induire une augmentation de la probabilité que certains résultats statistiquement significatifs puissent être dus à la chance suite à une inflation de l'erreur

de type 1 (526). Cependant, dans des analyses de sensibilité non publiées (annexes 7 et 9), nous avons effectué un ajustement pour la comparaison multiple en utilisant la méthode de correction de Benjamini-Hochberg décrite dans la section 4.4.7. Les résultats de ces analyses sont similaires à ceux rapportés par les analyses principales. Ainsi nos conclusions demeurent inchangeables, c'est-à-dire que la prise d'AD pendant la grossesse, spécifiquement aux 2<sup>e</sup>/3<sup>e</sup> trimestres, est associée à une augmentation statistiquement significative du risque de TSA et TDAH.

**Validité externe :** La CGQ comporte des données sur toutes les femmes enceintes et leurs enfants couverts par l'assurance RAMQ pour les médicaments (adhérents et prestataire de l'assistance-emploi), reflétant ainsi un SSE considéré moins élevé comparativement aux femmes bénéficiant d'une assurance privée pour leurs médicaments. Toutefois, il a précédemment été montré par notre équipe de recherche que le SSE est un modificateur d'effet, et par conséquent, n'affecte pas la validité interne des études étiologiques (497) (les études d'association [axes de recherche 1 et 3] et l'axe de recherche 2), mais pourrait minimiser la généralisation de nos résultats pour des femmes enceintes/enfants québécois couverts par un régime privé pour la dispensation de leur médicaments.

## 6.2 Discussion spécifique relativement à chaque article

### 6.2.1 Axe de recherche 1 – Article 1: *Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Use during Pregnancy and the Risk of Autism Spectrum Disorders: A Review*. Publié dans *J Pediatr Genet*. 2015;4(2):84-93.

Dans cet article nous avons effectué une revue systématique pour synthétiser les données disponibles concernant l'utilisation des AD, spécifiquement les ISRS, pendant la grossesse et le risque de TSA chez l'enfant puisque les données relevées dans la littérature sont contradictoires. Par conséquent, il nous a paru très important de présenter les études qui ont investigué cette association et de discuter leur limites et forces afin d'aider les professionnels de la santé à prendre une décision éclairée lorsqu'il vient le temps de prescrire des AD à une femme enceinte tout en tenant compte des risques potentiels sur le neurodéveloppement pour l'enfant à naître.

Dans cet article, nous avons suggéré, après la considération de 7 études publiées, que les données disponibles suggèrent un risque accru de TSA associé à l'utilisation des AD pendant la grossesse. En outre, en effectuant une méta-analyse (données non publiées présentées en annexe), nous avons observé que l'utilisation d'AD durant la grossesse est associée à une augmentation statistiquement significative de 56% du risque de TSA chez l'enfant comparativement à ceux non exposés à ces médicaments pendant la grossesse (OR/RR combiné ajusté=1,65, IC à 95% 1,20-2,04 ; 5 études). De plus, nous avons observé, en combinant toutes les études, que la prise des ISRS pendant la grossesse est associée à une augmentation statistiquement significative de 48% du risque du TSA (OR/RR combiné ajusté=1,48, IC à 95% 1,14-1,92 ; 6 études) (annexe 3). Cependant, on ne peut pas tirer de conclusion définitive sur un lien de causalité dû au fait que les données disponibles étaient limitées et difficilement

interprétables en raison de la présence de limites méthodologiques, ainsi qu'au fait que des études également pertinentes ont été publiées postérieurement et donc non incluses. Toutefois, des revues systématiques et méta-analyses, incluant toutes les études disponibles à jour, ont rapporté une association entre la prise d'AD *in utero* et une augmentation du risque du TSA. Cependant, la présence d'un biais de confusion résiduel altérant l'association observée ne peut être exclue dans ces études.

Bien que l'hétérogénéité entre les études fût considérée faible (21%), il est difficile de tirer des conclusions définitives en présence d'hétérogénéité. Cette hétérogénéité entre les études pourrait être liée à des caractéristiques spécifiques des études, expliquant ainsi la différence des associations rapportées. En effet, parmi les sept études incluses (trois études de cohorte, trois études cas-témoins, et une étude cas-témoins nichée dans une cohorte), les associations positives les plus élevées ont été observées dans deux études ayant un devis cas-témoins (38, 42). En outre, il est important de noter que dans deux études, les antécédents ou l'historique de troubles psychiatriques n'ont pas été pris en considération dans les analyses (39, 47). Également, certaines études ont considéré seulement les ISRS dans la définition de l'exposition aux AD, tandis que d'autres ont étudié tous les AD, et ce, peu importe la classe thérapeutique. De plus, dans l'étude Rai et al.(42), l'évaluation de l'exposition aux AD était basée sur des données sur l'exposition aux ISRS pendant la première visite anténatale. Également, dans l'étude menée par Harrington et al.(47), l'exposition aux ISRS était rapportée rétrospectivement par la mère, ce qui implique l'introduction d'un possible biais de rappel. Pour les autres études, des bases de données administratives ont été utilisées pour collecter l'information concernant l'exposition aux AD. De plus, la présence d'un biais de confusion par indication peut expliquer la variabilité des résultats entre les études. En effet, Harrington et

al.(47) n'a pas pris en considération les troubles psychiatriques de la mère et Clément et al.(45) n'ont contrôlé que pour la dépression maternelle. Dans les études effectuées par Boukhris et al(469), Croen et al(38), Hviid et al.(48) et al et Sorensoen et al(39), les auteurs ont contrôlé pour les maladies mentales de la mère, à l'exception de la dépression maternelle qui n'a pas été prise en compte dans l'étude de Sorensoen et al. En outre, dans trois études (38, 39, 45), les auteurs ont ajusté pour des variables se retrouvant potentiellement sur le chemin causal de l'effet de l'exposition aux AD sur le développement du TSA, résultant ainsi un sur-ajustement et des résultats biaisés. La majorité des études ont tenté de contrôler pour la sévérité des troubles psychiatriques, à l'exception de l'étude menée par Clément et al.(45). Les méthodes utilisées pour contrôler la confusion par la sévérité des troubles psychiatriques diffèrent entre les études (au niveau de la conception (en restreignant les analyses aux enfants issues des mères ayant des troubles psychiatriques (47), en performant une analyse de fratrie, ou un ajustement dans les modèles multivariés pour des indicateurs de la sévérité de la dépression). Toutefois, on ne peut pas exclure un biais de confusion par la sévérité dans ces études, ce qui peut expliquer les associations positives observées.

En outre, l'évaluation du risque de biais dans les études incluses dans la revue systématique présentée dans cette thèse a montré que les études ont une qualité de modérée à élevée (annexe 10). Également, nous ne pouvons pas entièrement exclure un risque potentiel de biais dû aux conflits d'intérêts des auteurs et des études, car ce biais n'est pas détecté par les outils d'évaluation de risque de biais. En revanche, il a déjà été montré qu'un lien existe entre le soutien financier (sponsorship) et les résultats d'études, résultant en un biais potentiel vers la nulle des associations observées (584). Certaines études ont rapporté une association statistiquement non significative entre l'exposition aux AD durant la grossesse et le risque de

TSA chez l'enfant, alors que d'autres ont rapporté une association statistiquement significative. Ainsi, la méta-analyse combinant tous ces études a montré une augmentation du risque du TSA associé à l'exposition aux AD durant la grossesse, certaines études montrant même une forte association. De plus, Malgré les limites de ces études, en particulier le biais de confusion résiduelle par la dépression maternelle, nous ne pouvons pas ignorer complètement que l'exposition aux ISRS pendant la grossesse semble potentiellement jouer un rôle important dans le développement du TSA, ce qui nécessite de répliquer les études.

**6.2.2 Axe de recherche 1 – Article 2: *Antidepressant Use During Pregnancy and the Risk of Autism Spectrum Disorder in Children*. Publié dans *JAMA Pediatr*. 2016;170(2):117-124.**

L'incidence de la dépression chez les femmes en âge de procréer est en hausse, résultant en une augmentation de l'utilisation d'AD pendant la grossesse (91, 92, 99). Malgré l'utilisation abondante d'AD pendant la grossesse, leur profil de sécurité pendant la période prénatale reste controversé : des données contradictoires existent concernant les risques relatifs de leur utilisation, incluant le risque de trouble du neurodéveloppement à long terme chez l'enfant, en particulier le TSA. Ainsi, le but de cette étude est d'évaluer le risque de TSA associé à l'utilisation des AD pendant la grossesse en prenant en considération les limites méthodologiques décelées dans les études antérieures. Par conséquent, cette étude permet de fournir un ajout majeur à la littérature disponible en complétant le tableau des risques pour l'enfant associés à l'utilisation de ces médicaments. Notre étude ajoute l'évidence concernant la prévalence de TSA qui est comparable à ce qui a été rapporté par des études épidémiologiques.

Également, dans cet article, la prévalence élevée de TSA observée chez les garçons par rapport à celle chez les filles concorde avec les résultats obtenus par d'autres études (585-588).

Dans cet axe de recherche 1 – article 2, nous avons observé principalement une augmentation statistiquement significative de 87% du risque de TSA associée à l'utilisation d'AD pendant le 2<sup>e</sup> et/ou 3<sup>e</sup> trimestres de la grossesse (HR ajusté=1,87, IC à 95% 1,15-3,04), mais aucune association n'a été détectée pour l'exposition au 1<sup>er</sup> trimestre (HR ajusté=0,84, IC à 95% 0,52-1,36), ce qui peut être soutenu par l'existence d'une plausibilité biologique liée à l'exposition aux AD aux 2<sup>e</sup>/3<sup>e</sup> trimestres de grossesse. En effet, dans des études animales, l'exposition aux AD pendant le développement du cerveau, qui est équivalent aux 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> trimestres chez l'homme, provoque des problèmes histologiques et changements comportementaux qui persistent à l'âge adulte (551). L'utilisation des modèles animaux afin de prédire les réactions des êtres humains aux médicaments est un sujet très controversé, ce qui peut être dû à des limites relatives aux études animales. Dans ces études, la physiologie et la maladie humaine ne sont pas correctement capturées par ces modèles. D'autre part, dans les études animales, la durée variable du suivi peut ne pas correspondre à la latence de la maladie chez l'homme(589). Par conséquent, l'extrapolation des données animales aux humains est très difficile.

En outre, nos résultats concordent avec des données rapportées par des études précédentes (38, 39, 42). Également, bien que certaines études précédentes et nouvellement publiées aient rapporté des résultats contradictoires, 2 revues systématiques et méta-analyses récemment conduites, incluant toutes les études publiées à ce jour, dont la nôtre, ont suggéré une association entre l'exposition aux AD pendant la grossesse et l'augmentation du risque de TSA chez l'enfant (480, 481).



Nos résultats ont démontré une augmentation statistiquement significative de plus de 2 fois le risque de TSA associée à l'exposition aux ISRS seulement aux 2<sup>e</sup>/3<sup>e</sup> trimestres de grossesse comparativement à ceux non-exposés pendant la grossesse (HR ajusté=2,17, IC à 95% 1,20-3,93), ce qui est comparable aux résultats des études antérieures conduites à partir des bases de données administratives au Danemark, États-Unis et Suède (38, 42, 47, 48), mais certains résultats n'étaient pas statistiquement significatifs en raison du faible nombre de cas exposés. En revanche, ce résultat est différent d'une étude précédente (39) conduite à partir de BD administratives danoises et rapportant aucune différence entre les enfants exposés aux ISRS pendant la grossesse et ceux non-exposés (analyses de fratrie, population restreinte à l'étude des familles ayant au moins 2 frères/sœurs et dont au moins 1 avec un diagnostic de TSA). Ce résultat est différent probablement à cause de la petite taille de l'échantillon. De plus, bien que les comparaisons entre frères et sœurs excluent tous les facteurs de confusion stables, tels que les comorbidités maternelles chroniques, y compris la dépression chronique, il a été rapporté que les études portant sur des paires de frères et sœurs ne permettent pas d'exclure la confusion causée par la dépression maternelle qui variait d'une grossesse à l'autre, ce qui aboutit à introduire un biais de confusion par des facteurs non partagés (582).

Nos résultats confirment aussi ce qui a été rapporté par de nombreuses études, à savoir que la dépression maternelle est un facteur de risque du TSA. Ainsi, afin de tenir en compte un potentiel biais de confusion par indication, nous avons effectué des analyses restreintes à une cohorte de femmes ayant des antécédents de dépression/anxiété. Les antécédents de la dépression/anxiété sont définis par la présence d'un diagnostic de dépression /anxiété une avant ou durant la grossesse. En effet, la principale indication clinique du traitement antidépresseur est la dépression (590). Toutefois, au Québec, les médecins peuvent

prescrire des antidépresseurs pour des indications non dépressives ‘off label’ autres, y compris l’anxiété, la douleur, la migraine, les troubles paniques et l’insomnie (591) (579). Parmi les indications non-dépressives, il a été rapporté que l’anxiété constitue la principale indication ‘off label’(591). D’autre part, bien que nous n’ayons pas pris en compte les indications non dépressives (douleur et migraine) car il est peu probable qu’elles soient des facteurs de confusion, puisqu’elles ne sont pas des facteurs de risque du TSA, nous sommes plus confiants que nos estimations ne sont pas biaisées par ces indications. Ainsi, les antécédents de la dépression/anxiété pourrait être un indicateur pertinent reflétant l’indication de la prise d’antiépessurs. Néanmoins, on ne peut pas exclure complètement un biais de confusion résiduelle par indication du au potentiel biais d’information non-différentielle relié à l’évaluation des diagnostics de dépression/anxiété et par les autres indications ‘off label’ incluant migraine et douleur.

Nous avons aussi observé une augmentation statistiquement significative du risque de TSA associée à l’exposition aux AD aux 2<sup>e</sup>/3<sup>e</sup> trimestres de grossesse comparativement aux non-exposés (HR ajusté=1,75, IC à 95% 1,03-2,97 ; 29 cas exposés). Récemment, une augmentation similaire associée à l’exposition aux AD ayant un effet sérotoninergique pendant la grossesse et durant les 2<sup>e</sup>/3<sup>e</sup> trimestres a été observée dans une étude de cohorte effectuant des analyses restreintes aux femmes ayant des antécédents de dépression/anxiété (474). Étant donné qu’un biais de confusion résiduel par la sévérité de la dépression pourrait potentiellement altérer l’association entre l’utilisation d’AD pendant la grossesse et le risque de TSA, nous avons tenté de contrôler pour la sévérité de la dépression maternelle en ajustant dans toutes nos analyses par des variables proxy de la dépression, telles que l’utilisation des médicaments antipsychotiques

autres que les AD, dans l'année précédente et durant la grossesse, et les antécédents de maladies psychiatriques de la mère

En effet, il a été rapporté que l'utilisation des antipsychotiques en combinaison avec les AD a été augmentée pour inclure ceux dont les troubles dépressifs étaient sévères, intenses ou accompagnés de symptômes psychotiques(592). En outre, les antipsychotiques sont utilisés en monothérapie pour la dépression avec des symptômes psychotiques qui est une présentation de dépression sévère (593). D'autre part, il a été rapporté que les comorbidités psychiatriques sont des prédicteurs de la durée et la récurrence de l'épisode du trouble dépressif majeur (594). De plus, il a été montré que les comorbidités psychiatriques pourraient être un indicateur important de la sévérité de la dépression (5). Bien que ces variables servent potentiellement d'indicateur pour capturer la sévérité de la dépression, ce ne sont pas des mesures précises des symptômes de sévérité. Ainsi, un biais de confusion résiduelle ne peut pas être complètement exclu.

Ainsi, on ne peut pas exclure complètement la possibilité d'un biais de confusion résiduelle par la sévérité de la dépression qui peut entraîner une surestimation de l'effet délétère de l'exposition aux AD pendant la grossesse sur le TSA.

En outre, les conclusions de notre étude n'ont pas changé, même après avoir pris en considération l'implication génétique dans le développement du TSA. En effet, dans les analyses stratifiées sur les antécédents familiaux de TSA, nous avons observé que le risque de TSA chez les enfants avec ou sans frères et sœurs atteints de TSA augmentait avec l'utilisation des AD pendant la période gestationnelle (Annexe 6), mais l'association n'était pas statistiquement significative. En outre, étant donné que pour ces analyses les intervalles de confiance étaient très larges, indiquant donc une instabilité de l'effet estimé, les résultats sont

difficilement interprétables dû à un grand risque d'incertitude lié à l'association observé. On ne peut pas exclure complètement un biais de confusion résiduel par des facteurs génétiques, puisque seules les données sur les frères et sœurs nés pendant la période étudiée (1998-2009) étaient disponibles.

Dans des études évaluant l'implication des facteurs génétiques dans le développement du TSA, un risque beaucoup plus élevé de TSA chez les frères et sœurs d'un enfant affecté comparativement à celui de la population de base a été mis en évidence (359, 361, 595). En outre, une récente étude a suggéré que le risque de recevoir un diagnostic de TSA est environ 14 fois plus élevé chez les frères et sœurs plus jeunes ayant des frères et sœurs plus âgés affectés par ce trouble comparativement à ceux qui ont des frères et sœurs non-atteints de TSA, suggérant que des facteurs génétiques joueraient un rôle dans l'étiologie de la maladie(360). Ainsi, nous avons déterminé que les antécédents familiaux de TSA en examinant si un enfant a un frère ou une sœur plus âgée et affectée par le TSA (ayant au moins un diagnostic de TSA). Toutefois, on ne peut pas exclure un biais d'information dans l'évaluation des antécédents familiaux. En effet, une erreur de classification peut s'introduire lorsqu'on considère les enfants nés au cours des dernières années de la période d'étude (1998-2009) qui peuvent ne pas avoir eu une période de suivi suffisamment longue pour identifier leur statut de TSA. D'autre part, compte tenu que la CGQ inclut les enfants nés à partir de 1998, des données sur le statut de TSA pour les fratries nées avant cette période ne sont pas disponibles, résultant aussi en un biais d'information non-différentielle dans la mesure des antécédents familiaux. Par conséquent, quoique que nous ayons pris en considération l'implication génétique, nous ne pouvons pas exclure entièrement un biais de confusion résiduelle. D'un autre côté, compte tenu que l'implication de mutation de novo dans le développement de TSA ont été rapportées, nous ne pouvons pas exclure aussi la

confusion par des facteurs génétiques malgré que nous ayons tenté de contrôler pour ce potentiel facteur de confusion en prenant en considération les antécédents familiaux.

Les analyses de sensibilité conduite dans cette étude ont montré des résultats similaires à ceux des analyses principales. Les analyses de sensibilité effectuées pour pallier davantage au biais de confusion (Annexe 8) ont montré que les femmes enceintes qui utilisaient des AD durant les 2<sup>e</sup>/3<sup>e</sup> trimestres de grossesse et qui avaient un diagnostic de dépression/anxiété courraient également un risque accru d'avoir un enfant avec le TSA. D'autre part, nous avons mis en évidence une augmentation statiquement non significative du risque de TSA chez les enfants dont la mère utilisait des AD durant le 2<sup>e</sup>/3<sup>e</sup> trimestre de grossesse et sans avoir un diagnostic de dépression/anxiété. Bien que la puissance statistique dans ces analyses soit limitée, un potentiel biais de confusion résiduelle pourrait expliquer cette augmentation de TSA associée à l'exposition aux AD aux 2<sup>e</sup>/3<sup>e</sup> trimestres de grossesse.

**6.2.3 Axe de recherche 2 – Article 3: *Prevalence and determinants of ADHD medication use between 2001 and 2015 in children.* Soumis et sous-révision dans *Birth Defects Research Part A* en date du 10 septembre 2018.**

Au cours des dernières décennies, une augmentation de la prévalence du TDAH et une augmentation de l'utilisation des médicaments contre le TDAH par les enfants ont été observées dans plusieurs pays (50, 52, 53, 596), mais la prévalence au Canada est peu documentée. De plus, certaines études ont investigué l'utilisation des médicaments chez les enfants diagnostiqués avec un TDAH (51), ce qui peut conduire à une sous-estimation de l'usage de ces médicaments. Ainsi, nous nous sommes intéressées à décrire la prévalence et les tendances de la prévalence au fil du temps de l'utilisation des médicaments pour le TDAH chez les enfants,

indépendamment du diagnostic de TDAH, en mettant l'accent sur le sexe, les différents groupes d'âge d'enfants, et le type de médicaments pour le TDAH. D'autre part, afin d'étudier plus en détail le portrait de l'usage de ces médicaments, nous avons aussi investigué les caractéristiques du dosage de ces médicaments et les changements de classes de médicaments de TDAH, ce qui n'a pas été étudié auparavant à notre connaissance. En outre, l'objectif de cette étude est d'identifier les déterminants de l'utilisation de ces médicaments chez les enfants.

Nos résultats ont démontré que la prévalence globale de l'utilisation des médicaments de TDAH a fortement augmentée au fil du temps, laquelle avait déjà été observée dans d'autres pays (50, 52). Cette augmentation de façon frappante de la prévalence surtout entre 2004 et 2008 peut être expliquée par la poursuite du traitement pharmacologique du TDAH tant qu'il reste efficace, une attitude positive des parents à l'égard de l'utilisation des médicaments pour le TDAH chez leurs enfants, ainsi qu'une difficulté d'accessibilité aux services psychosociaux pour le traitement de TDAH. Il est aussi possible que cette augmentation de la prévalence d'utilisation de médicament pour TDAH soit expliquée par un surdiagnostic de TDAH qui a été rapporté dans la littérature (380). Également, l'accroissement de l'usage des médicaments spécifiques au TDAH pourrait être expliqué par un dépistage précoce permettant de diagnostiquer un plus grand nombre d'enfants. D'autre part, le mois de naissance peut être un déterminant d'utilisation de médication de TDAH puisqu'il a été postulé que les enfants nés juste avant la date de coupure pour l'entrée à la maternelle, Par conséquent, les enfants les plus jeunes de leur classe, seraient plus à risque de recevoir un diagnostic ou d'être traités pour le TDAH.(385, 386)

En outre, la prévalence globale de l'usage de ces médicaments chez les enfants québécois en 2015 (8,1%) est comparable à celle rapportée dans une étude transversale publiée par

l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESS) examinant le portrait de l'usage des médicaments spécifiques au TDAH au Québec (597). Cependant, une enquête canadienne prospective a rapporté une prévalence plus faible d'usage des médicaments du TDAH chez les enfants, probablement due au fait que les données sur l'utilisation des médicaments ont été fournies par les parents, résultant en une sous-estimation de la prévalence estimée (55). Également, il est important de noter que cette prévalence d'utilisation des médicaments spécifiques aux TDAH observé dans notre étude est plus élevée que la prévalence de TDAH dans le monde, ce qui porte à supposer que la population à l'étude est potentiellement une population à faible revenu où les enfants bénéficient d'une couverture médicaments parce que leurs parents sont en situation d'handicap. En effet, selon le Commissaire à la santé et au bien-être, les enfants qui utilisent des médicaments spécifiques au TDAH seraient surreprésentés en milieu défavorisé. De plus, une étude comparant les caractéristiques entre les femmes enceintes assurées par la RAMQ pour les médicaments et celles assurées par un régime d'assurance privée pour les médicaments a montré que les femmes assurées par le régime RAMQ pour leur médicaments ont un revenu familial inférieur au seuil de pauvreté comparativement aux femmes bénéficiaires d'une assurance privée (39% contre 2%;  $p < 0,01$ ) (497). De plus, on a trouvé qu'être prestataire d'aide sociale est un facteur de risque d'utilisation de médicament pour TDAH, ce qui corrobore avec les résultats obtenus par l'INESS.(597)

Nous avons également examiné la prévalence de TDAH pour chaque année donnée. Nous avons observé une augmentation des diagnostics de TDAH parallèlement aux taux de prescription de médicaments. En effet, une augmentation de la prévalence de la prise des médicaments spécifiques au TDAH peut être expliquée par une augmentation de détection des

enfants atteints de TDAH, résultant en un accroissement des diagnostics de TDAH au fil du temps.

Nos résultats ont aussi montré une augmentation annuelle de la prévalence de l'usage de ces médicaments dans les analyses stratifiées par sexe. En effet, la prévalence de l'utilisation des médicaments de TDAH était plus élevée chez les enfants de sexe masculin que chez les enfants de sexe féminin, ce qui est comparable aux tendances rapportées par d'autres études (54, 597). Le méthylphénidate était le plus utilisé, ce qui était semblable aux résultats d'autres études évaluant la prévalence de l'usage des médicaments du TDAH en regardant spécifiquement les différents types (54, 598).

Nous avons aussi rapporté que 96,7% des prescriptions remplies de médicaments de TDAH ont été reçues selon les lignes directrices pour les enfants âgés de 6 ans et plus ayant un diagnostic de TDAH, ce qui est assez rassurant dans la mesure où ces résultats reflètent une bonne pratique médicale respectant les doses recommandées dans les lignes directrices. Néanmoins, 0,7% des enfants ont reçu des prescriptions sous-dosées, ce qui pourrait souligner un certain conservatisme de la part des médecins prescripteurs quand il s'agit de prescrire des sur-recommandations pour le TDAH par crainte des effets indésirables potentiels de ces médicaments.

En ce qui concerne les résultats pour les changements de classe de médicaments de TDAH, il a été observé que 20,4% des enfants changeaient d'une classe à une autre de médicaments pour le TDAH, dont 89,9% d'enfants changeaient en premier temps d'un psychostimulant à un non-psychostimulant. Ceci semble suggérer que dans le plan de



pharmacothérapie au sein de l'approche thérapeutique au TDAH, les psychostimulants ont été utilisés en première intention, selon les recommandations publiées (56, 599), mais que le changement vers un non-psychostimulant s'est effectué afin d'éviter les effets indésirables des psychostimulants qui empêchent l'atteinte du dosage optimal d'efficacité clinique. En effet, une récente revue systématique et une méta-analyse des essais cliniques randomisés a montré que le méthylphénidate augmente les risques de perte d'appétit (RR=3,66, IC à 95% 2,56-5,23), de perte de poids (RR=3,89, IC à 95% 1,43 - 10,59) et de douleurs abdominales (RR=1,61, IC à 95% 1,27-2,04) chez les enfants et les adolescents présentant un TDAH (600).

De plus, il est possible d'inférer que ce changement de classe survient parce que les non-psychostimulants pourraient avoir moins d'effets indésirables (601). Il est à noter aussi qu'il est intéressant dans des études futures d'investiguer la durée du traitement et le nombre moyen ou médian de prescriptions par enfant, fournissant ainsi un portrait plus complet de l'usage de ces médicaments.

Nous avons aussi montré une association entre l'utilisation des médicaments de TDAH chez les enfants et certaines caractéristiques SSE et cliniques de l'enfant et de la mère. Il est important de souligner que l'utilisation d'AD par les enfants est fortement liée à une augmentation de l'usage des médicaments de TDAH chez les enfants diagnostiqués avec un TDAH (OR ajusté=3,06, IC à 95% 2,21-4,22). Les AD les plus utilisés pour ces enfants ayant un TDAH, mais qui n'ont pas eu un diagnostic de dépression enregistré dans la BD de RAMQ et MEDECHO, étaient les ISRS et les ATC, qui sont utilisés '*off label*' pour le traitement du

TDAH. De plus, il est probable que les enfants ayant reçu un diagnostic de TDAH soient plus malades, nécessitant une prise en charge pharmacologique.

**6.2.4 Axe de recherche 3– Article 4: *Antidepressant Use in Pregnancy and the Risk of Attention Deficit with or without Hyperactivity Disorder in Children*. Publié dans *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2017 Jul;31(4):363-373.**

Dans cette étude, notre objectif principal est de quantifier l'association entre l'exposition prénatale aux AD et l'augmentation du risque de TDAH chez l'enfant. La recension des écrits montre que plusieurs études sont sujettes à des limites méthodologiques, en particulier le biais de confusion par indication. Ainsi, il nous a paru très important d'investiguer cette association considérant que les évidences repérées dans la littérature ne permettent pas de tirer des conclusions définitives. Comme la première étude, cette étude constitue aussi un ajout important à la littérature, alors qu'elle contribue à une meilleure compréhension de l'impact de l'utilisation des AD pendant la grossesse sur le risque de TDAH et permet donc aux cliniciens et aux femmes enceintes dépressives de faire un choix éclairé, en tenant compte du rapport risques/bénéfices, dans l'optimisation du traitement pharmacologique durant la grossesse. Une des particularités de cette étude est d'investiguer l'exposition aux AD en tenant compte de différentes possibilités de fenêtre d'exposition (1<sup>er</sup> trimestre seulement, 2<sup>e</sup>/3<sup>e</sup> trimestre seulement et durant les trois trimestres de grossesse), permettant ainsi d'évaluer séparément l'effet de chaque fenêtre d'exposition sur le risque de TDAH. En outre, aucun ajustement pour le TDAH chez la mère, qui est un facteur de risque de TDAH chez l'enfant, n'a été effectué dans aucune étude précédente.

Les résultats de cette étude indiquent que l'exposition aux AD pendant la grossesse, spécifiquement aux 2<sup>e</sup>/3<sup>e</sup> trimestres de grossesse est associée à une augmentation non statistiquement significative du risque de TDAH (HR ajusté=1,3, IC à 95% 1,0-1,6 ; 134 cas exposés), ce qui venait confirmer les données de certaines études publiées précédemment (40, 41, 45). Cependant, une étude précédente n'a montré aucune association statistiquement significative entre l'exposition aux AD au 2<sup>e</sup> trimestre et au 3<sup>e</sup> trimestre, ce qui peut être expliqué par un manque de puissance statistique dans cette étude (0,9% de cas exposés au 2<sup>e</sup> trimestre et 1% de cas exposés au 3<sup>e</sup> trimestre) (46). En outre, les résultats suggérés dans une méta-analyse récente indiquent une tendance vers une augmentation du risque de TDAH associée à l'exposition prénatale aux AD (RR ajusté=1,38, IC à 95% 1,13-1,69) (481). En investiguant l'impact de l'exposition aux AD en fonction des classes thérapeutiques sur le risque de TDAH, notre étude est la première à démontrer après ajustement pour les facteurs de confusion potentiels, incluant la dépression maternelle et des variables de proxy de la sévérité de la dépression, que l'exposition aux ATC aux 2<sup>e</sup>/3<sup>e</sup> trimestres de grossesse est associée à une augmentation de 80% du risque de TDAH comparativement à la non-exposition *in utero* (HR ajusté=1,8, IC à 95% 1,0-3,1).

En outre, dans l'analyse stratifiée selon l'histoire de dépression maternelle qui peut être un facteur de confusion, un modificateur d'effet ou les deux, nous avons montré une augmentation du risque de TDAH associé à l'exposition aux AD aux 2<sup>e</sup>/3<sup>e</sup> trimestres de grossesse dans les deux strates, mais puisque l'IC pour les deux mesures d'effet se chevauche, l'historique de la dépression maternelle s'est avérée un facteur de confusion potentiel. Ainsi, dans toutes nos analyses, nous avons contrôlé pour ce facteur de confusion afin de minimiser un potentiel biais de confusion par indication (l'indication [dépression] pour le traitement d'AD

peut expliquer en totalité ou en partie la survenue de TDAH). Ces résultats corroborent la plupart des preuves disponibles sur l'impact de la dépression maternelle pendant la grossesse sur l'augmentation du risque de TDAH (401-403). Cependant, il a été rapporté que la dépression est surdiagnostiquée chez la femme en âge de procréer. Ainsi, nombreuses femmes ont reçu des antidépresseurs sans en avoir besoin (602), Par conséquent, un biais de classification dans la mesure de la dépression maternelle peut se produire. Ainsi un biais de confusion par indication n'est pas à écarter.

Toutefois, Malgré qu'on ait pris en considération le biais de confusion par indication, ces 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.

Dans nos analyses de sensibilité effectuées pour pallier davantage au biais de confusion par indication, les conclusions n'ont pas changé. Également, dans nos analyses de sensibilité qui visaient à prendre en considération un biais d'information dans la mesure de TDAH (inclusion des enfants nés avant 2004, définir le TDAH par des diagnostics confirmés par des spécialistes et/ou la prise de médicaments de TDAH ou par seulement des diagnostics confirmés par des spécialistes), les résultats ont montré, comme dans les analyses primaires, une tendance vers la hausse du risque de TDAH associée à l'exposition aux AD aux 2<sup>e</sup>/3<sup>e</sup> trimestres de grossesse. Toutefois, compte tenu des évidences émergentes concernant le surdiagnostic de TDAH(547), nous ne pouvons pas éliminer complètement un biais d'information, résultant en une estimation conservatrice de l'effet mesuré.

Bien qu'on ait pris en considération le biais de confusion et le biais d'information, un biais de confusion résiduelle de « *chance finding* » pourrait potentiellement expliquer cette augmentation du risque de TDAH associée à l'exposition aux AD rapportée dans notre étude. Donc, d'autres études sont nécessaires pour répliquer ces résultats dans d'autres populations.

## **Chapitre 7. Conclusion générale et implication clinique**

La première étude portait sur l'évaluation du lien entre la prise d'AD par les femmes enceintes et le risque de TSA chez l'enfant. Dans un premier temps (article 1), nous avons réalisé

une revue sur les données probantes concernant cette question de recherche, soupçonnée pour la première fois en 2011, dans le but de mieux cerner et synthétiser les connaissances existantes. Ainsi, il ressort qu'il y a une tendance pour l'augmentation du risque de TSA associée à la prise d'AD, spécifiquement les ISRS, pendant la grossesse. Deuxièmement, une étude de cohorte investiguant l'association entre l'utilisation d'AD pendant la grossesse et l'augmentation du risque de TSA a été effectuée en utilisant la CGQ (article 2). Cette étude fournit une contribution pertinente à la littérature scientifique sur l'innocuité des traitements pharmacologiques de la dépression pendant la grossesse. En effet, l'utilisation d'AD pendant les 2<sup>e</sup>/3<sup>e</sup> trimestres de grossesse est associée à une augmentation statistiquement significative de 87% du risque de donner naissance à un enfant ayant un TSA. De plus, nos résultats démontrent que les ISRS, qui sont les médicaments contre la dépression les plus prescrits durant la grossesse, sont associés à un doublement du risque de TSA chez l'enfant, lorsque les femmes enceintes les utilisent au courant des 2<sup>e</sup>/3<sup>e</sup> trimestres.

La deuxième étude présentée dans cette thèse consiste à examiner les tendances de la prévalence et les caractéristiques de l'usage de médicaments de TDAH, ainsi que les déterminants de leur utilisation chez les enfants (article 3). Étant donné que les études évaluant cette question de recherche sont limitées dans la population pédiatrique, cette étude constitue un ajout important dans la littérature permettant d'orienter les professionnels de la santé dans le choix du traitement pharmacologique des enfants souffrant de TDAH. D'autre part, les résultats rapportés dans cette étude sont rassurants dans la mesure où les médicaments de TDAH sont prescrits à 96% selon les lignes directrices.

L'axe de recherche 3 inclue dans ce projet de thèse a pour objectif d'évaluer l'association entre la prise d'AD pendant la grossesse et le risque de TDAH (article 4). Cette étude permet de

rapporter des évidences utiles aux cliniciens qui sont face au choix de traiter les femmes enceintes par ces médicaments. Nos résultats suggèrent une augmentation du risque de TDAH associée à l'exposition aux AD pendant les 2<sup>e</sup>/3<sup>e</sup> trimestres de grossesse ou le cerveau du fœtus franchit une étape cruciale de développement. De plus, nos résultats ont démontré une augmentation de 80% du risque de TDAH associée à l'exposition aux ATC pendant les 2<sup>e</sup>/3<sup>e</sup> trimestres de grossesse.

Bien que les résultats obtenus par l'axe de recherche 1 et 3 suggèrent en général que les femmes qui prennent les AD pendant les 2<sup>e</sup>/3<sup>e</sup> trimestres de grossesse verraient augmenter le risque de TSA et TDAH chez leurs enfants comparativement aux femmes enceintes qui n'en prennent pas, ces résultats doivent être interprétés avec précaution compte tenu qu'on ne peut pas exclure complètement la présence d'un biais de confusion résiduelle, en particulier par la sévérité de la dépression. Ainsi, ces résultats permettent d'aider les professionnels de la santé dans leur pratique médicale pour le traitement de la dépression pendant la période gestationnelle en prenant en considération les risques encourus par une dépression non-traitée versus l'effet délétère du traitement pharmacologique de la dépression sur la santé de la mère enceinte et de son enfant.

Dans de futures études, étant donné qu'au moment de la réalisation des études 1 et 3 nous n'étions pas en mesure de quantifier l'association entre la prise d'AD pendant la grossesse et le risque de différentes catégories de TSA et TDAH dû au manque de puissance statistique, il serait maintenant intéressant d'investiguer cette question de recherche. D'autre part, il est pertinent d'examiner le lien entre le risque de TSA et de TDAH associé à l'exposition aux AD pendant la grossesse en fonction de différentes doses thérapeutiques.

De plus, étant donné que les résultats de ces études utilisant la CGQ sont moins applicables aux mères/enfants ayant un SSE plus élevé, il serait pertinent d'évaluer ces associations étudiées et la prévalence d'utilisation de médicaments pour le TDAH dans une cohorte de sujets ayant un SSE plus élevé et qui sont couverts par des assurances privées pour leurs médicaments.

En ce qui concerne l'implication clinique, les résultats présentés dans cette thèse concernant une association potentielle entre l'exposition aux AD et le risque de TSA et TDAH, constituent un ajout important aux évidences, permettant aux cliniciens et aux femmes enceintes souffrant de la dépression de faire les meilleurs choix thérapeutiques pour optimiser le traitement pharmacologique durant la grossesse. Il est important de peser les risques et les bénéfices pour la santé de la mère et l'enfant dans le choix du traitement de la dépression chez la femme enceinte, en particulier en favorisant la psychothérapie de soutien pour les femmes atteintes de dépression légère à modérée. Une exposition aux AD aux 2<sup>e</sup>/3<sup>e</sup> trimestres de grossesse est potentiellement associée à une augmentation statistiquement significative de 87% du risque, ce qui constitue un résultat frappant. Compte tenu que le risque de base de TSA est déjà faible dans la population générale, correspondant à 1%, le risque d'avoir un enfant ayant un TSA si la mère a utilisé des AD pendant la grossesse demeure aussi faible, allant de 1% vers presque 2%. Nos travaux contribuent à une meilleure compréhension des effets neurodéveloppementaux à long terme des AD chez les enfants lorsqu'ils sont utilisés pendant la grossesse. La détection de ces issues indésirables de ces médicaments apporte des évidences utiles pour la santé publique, compte tenu de leur utilisation généralisée. Bien que nos résultats s'alignent avec plusieurs études qui ont montré une association entre la prise AD



et le risque de TSA, ces résultats nécessitent une interprétation avec précaution. En effet, la décision d'opter pour la prise de médicament pour la dépression durant la grossesse doit être prise en pesant les risques et bénéfices pour assurer la santé de la mère et de l'enfant compte tenu que la dépression non-traitée a été associée à des effets indésirables chez la mère et l'enfant,

Nous avons montré une augmentation de 30% du risque de TDAH associé à l'exposition aux AD durant les 2<sup>e</sup>/3<sup>e</sup> trimestres de grossesse. Étant donné que le risque de base du TDAH est estimé à 5%, le risque de développer le TDAH pour les enfants dont la mère a fait usage d'AD durant leur grossesse est estimé à 6,5%. Malgré que cette augmentation soit modeste, l'utilisation répandue d'AD pendant la grossesse et le fardeau de la maladie tant au niveau de la société et de la famille, ces résultats sont d'une importance cruciale puisqu'ils rapportent des données supplémentaires utiles dans la pratique clinique dans le but d'offrir les meilleurs services de santé. Compte tenu que la confusion résiduelle n'est pas à exclure complètement dans les associations observées incluant celles présentées dans cette thèse, des études supplémentaires restent nécessaires pour prendre des actions de politique de santé. Toutefois, nos résultats peuvent servir comme un signal aux agences régulatrices à prendre en considération dans l'évaluation des risques relatifs aux médicaments

Nous avons aussi montré une augmentation de la prévalence de l'utilisation de médicaments pour le TDAH, ce qui concorde avec les résultats obtenus au Canada et dans d'autres pays. Cet accroissement soulève plusieurs questionnements liés au comportement de prescripteurs, la stigmatisation du TDAH, et les seuils des critères de diagnostic de TDAH.

## Bibliographie

1. Dayan J, Creveuil C, Marks MN, Conroy S, Herlicoviez M, Dreyfus M, et al. Prenatal depression, prenatal anxiety, and spontaneous preterm birth: a prospective cohort study among women with early and regular care. *Psychosom Med*. 2006;68(6):938-46. Epub 2006/11/03.
2. Rogal SS, Poschman K, Belanger K, Howell HB, Smith MV, Medina J, et al. Effects of posttraumatic stress disorder on pregnancy outcomes. *J Affect Disord*. 2007;102(1-3):137-43. Epub 2007/02/13.
3. World Health Organization: Mental health: Depression. disponible au: [[http://www.who.int/mental\\_health/management/depression/definition/en/index.html](http://www.who.int/mental_health/management/depression/definition/en/index.html)].
4. Grigoriadis S, Robinson GE. Gender issues in depression. *Ann Clin Psychiatry*. 2007;19(4):247-55.
5. Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Koretz D, Merikangas KR, et al. The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *JAMA*. 2003;289(23):3095-105.
6. Bennett HA, Einarson A, Taddio A, Koren G, Einarson TR. Prevalence of depression during pregnancy: systematic review. *Obstet Gynecol*. 2004;103(4):698-709.
7. Chatillon O, Even C. [Antepartum depression: prevalence, diagnosis and treatment]. *Encephale*. 2010;36(6):443-51. La depression de l'antepartum: prevalence, diagnostic, traitement.
8. Grote NK, Bridge JA, Gavin AR, Melville JL, Iyengar S, Katon WJ. A meta-analysis of depression during pregnancy and the risk of preterm birth, low birth weight, and intrauterine growth restriction. *Arch Gen Psychiatry*. 2010;67(10):1012-24.
9. Davey HL TS, Adair CE, Benzies KM. Risk factors for sub-clinical and majorpostpartum depression among a community cohort of Canadian women. *Maternal and child health journal*. 2011;15(7):866-75.
10. Szegda K, Markenson G, Bertone-Johnson ER, Chasan-Taber L. Depression during pregnancy: a risk factor for adverse neonatal outcomes? A critical review of the literature. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2014;27(9):960-7.
11. Bonari L, Pinto N, Ahn E, Einarson A, Steiner M, Koren G. Perinatal risks of untreated depression during pregnancy. *Can J Psychiatry*. 2004;49(11):726-35.
12. Talati A, Wickramaratne PJ, Pilowsky DJ, Alpert JE, Cerda G, Garber J, et al. Remission of maternal depression and child symptoms among single mothers: a STAR\*D-Child report. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2007;42(12):962-71.
13. Weissman MM, Wickramaratne P, Nomura Y, Warner V, Pilowsky D, Verdeli H. Offspring of depressed parents: 20 years later. *Am J Psychiatry*. 2006;163(6):1001-8.
14. Chung TK, Lau TK, Yip AS, Chiu HF, Lee DT. Antepartum depressive symptomatology is associated with adverse obstetric and neonatal outcomes. *Psychosom Med*. 2001;63(5):830-4.
15. Beck CT, Records K, Rice M. Further development of the Postpartum Depression Predictors Inventory-Revised. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*. 2006;35(6):735-45.

16. Andersson L, Sundstrom-Poromaa I, Wulff M, Astrom M, Bixo M. Implications of antenatal depression and anxiety for obstetric outcome. *Obstet Gynecol.* 2004;104(3):467-76.
17. Zuckerman B, Amaro H, Bauchner H, Cabral H. Depressive symptoms during pregnancy: relationship to poor health behaviors. *Am J Obstet Gynecol.* 1989;160(5 Pt 1):1107-11.
18. Andrade SE, Raebel MA, Brown J, Lane K, Livingston J, Boudreau D, et al. Use of antidepressant medications during pregnancy: a multisite study. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;198(2):194 e1-5.
19. Koren G, Pastuszak A, Ito S. Drugs in pregnancy. *N Engl J Med.* 1998;338(16):1128-37.
20. Licht RW, Gouliaev G, Vestergaard P, Frydenberg M. Generalisability of results from randomised drug trials. A trial on antimanic treatment. *Br J Psychiatry.* 1997;170:264-7.
21. Talamo A, Baldessarini RJ, Centorrino F. Comparison of mania patients suitable for treatment trials versus clinical treatment. *Hum Psychopharmacol.* 2008;23(6):447-54.
22. Zetin M, Hoepner CT. Relevance of exclusion criteria in antidepressant clinical trials: a replication study. *J Clin Psychopharmacol.* 2007;27(3):295-301.
23. Zimmerman M, Mattia JJ, Posternak MA. Are subjects in pharmacological treatment trials of depression representative of patients in routine clinical practice? *Am J Psychiatry.* 2002;159(3):469-73.
24. Mancini M, Wade AG, Perugi G, Lenox-Smith A, Schacht A. Impact of patient selection and study characteristics on signal detection in placebo-controlled trials with antidepressants. *J Psychiatr Res.* 2014;51:21-9.
25. Partonen T, Sihvo S, Lonnqvist JK. Patients excluded from an antidepressant efficacy trial. *J Clin Psychiatry.* 1996;57(12):572-5.
26. Fountoulakis KN, McIntyre RS, Carvalho AF. From Randomized Controlled Trials of Antidepressant Drugs to the Meta-Analytic Synthesis of Evidence: Methodological Aspects Lead to Discrepant Findings. *Curr Neuropharmacol.* 2015;13(5):605-15.
27. Rutherford BR, Roose SP. A model of placebo response in antidepressant clinical trials. *Am J Psychiatry.* 2013;170(7):723-33.
28. Payne JL, Meltzer-Brody S. Antidepressant use during pregnancy: current controversies and treatment strategies. *Clin Obstet Gynecol.* 2009;52(3):469-82.
29. Cooper WO, Willy ME, Pont SJ, Ray WA. Increasing use of antidepressants in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;196(6):544 e1-5.
30. Wichman CL, Fothergill A, Moore KM, Lang TR, Heise RH, Jr., Watson WJ. Recent trends in selective serotonin reuptake inhibitor use in pregnancy. *J Clin Psychopharmacol.* 2008;28(6):714-6.
31. Gentile S. Selective serotonin reuptake inhibitor exposure during early pregnancy and the risk of birth defects. *Acta Psychiatr Scand.* 2011;123(4):266-75.
32. Berard A, Iessa N, Chaabane S, Muanda FT, Boukhris T, Zhao JP. The risk of major cardiac malformations associated with paroxetine use during the first trimester of pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol.* 2016;81(4):589-604.
33. Alwan S, Reefhuis J, Rasmussen SA, Olney RS, Friedman JM, National Birth Defects Prevention S. Use of selective serotonin-reuptake inhibitors in pregnancy and the risk of birth defects. *N Engl J Med.* 2007;356(26):2684-92.

34. Berard A, Sheehy O, Zhao JP, Vinet E, Bernatsky S, Abrahamowicz M. SSRI and SNRI use during pregnancy and the risk of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Br J Clin Pharmacol.* 2017;83(5):1126-33.
35. Kieler H, Artama M, Engeland A, Ericsson O, Furu K, Gissler M, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy and risk of persistent pulmonary hypertension in the newborn: population based cohort study from the five Nordic countries. *BMJ.* 2012;344:d8012.
36. Berard A, Nakhai-Pour HR, Broy P. Antidepressant use (during pregnancy) and miscarriage. *CMAJ.* 2010;182(10):1079.
37. Chambers CD, Johnson KA, Dick LM, Felix RJ, Jones KL. Birth outcomes in pregnant women taking fluoxetine. *N Engl J Med.* 1996;335(14):1010-5.
38. Croen LA, Grether JK, Yoshida CK, Odouli R, Hendrick V. Antidepressant use during pregnancy and childhood autism spectrum disorders. *Arch Gen Psychiatry.* 2011;68(11):1104-12.
39. Sorensen MJ, Gronborg TK, Christensen J, Parner ET, Vestergaard M, Schendel D, et al. Antidepressant exposure in pregnancy and risk of autism spectrum disorders. *Clin Epidemiol.* 2013;5:449-59.
40. Figueroa R. Use of antidepressants during pregnancy and risk of attention-deficit/hyperactivity disorder in the offspring. *J Dev Behav Pediatr.* 2010;31(8):641-8.
41. Laugesen K, Olsen MS, Telen Andersen AB, Froslev T, Sorensen HT. In utero exposure to antidepressant drugs and risk of attention deficit hyperactivity disorder: a nationwide Danish cohort study. *BMJ Open.* 2013;3(9):e003507.
42. Rai D, Lee BK, Dalman C, Golding J, Lewis G, Magnusson C. Parental depression, maternal antidepressant use during pregnancy, and risk of autism spectrum disorders: population based case-control study. *BMJ.* 2013;346:f2059.
43. Gidaya NB, Lee BK, Burstyn I, Yudell M, Mortensen EL, Newschaffer CJ. In utero exposure to selective serotonin reuptake inhibitors and risk for autism spectrum disorder. *J Autism Dev Disord.* 2014;44(10):2558-67.
44. Malm H, Brown AS, Gissler M, Gyllenberg D, Hinkka-Yli-Salomaki S, McKeague IW, et al. Gestational Exposure to Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Offspring Psychiatric Disorders: A National Register-Based Study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2016;55(5):359-66.
45. Clements CC, Castro VM, Blumenthal SR, Rosenfield HR, Murphy SN, Fava M, et al. Prenatal antidepressant exposure is associated with risk for attention-deficit hyperactivity disorder but not autism spectrum disorder in a large health system. *Mol Psychiatry.* 2015;20(6):727-34.
46. Castro VM, Kong SW, Clements CC, Brady R, Kaimal AJ, Doyle AE, et al. Absence of evidence for increase in risk for autism or attention-deficit hyperactivity disorder following antidepressant exposure during pregnancy: a replication study. *Transl Psychiatry.* 2016;6:e708.
47. Harrington RA, Lee LC, Crum RM, Zimmerman AW, Hertz-Picciotto I. Prenatal SSRI use and offspring with autism spectrum disorder or developmental delay. *Pediatrics.* 2014;133(5):e1241-8.
48. Hviid A, Melbye M, Pasternak B. Use of selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy and risk of autism. *N Engl J Med.* 2013;369(25):2406-15.

49. Beau-Lejdstrom R, Douglas I, Evans SJ, Smeeth L. Latest trends in ADHD drug prescribing patterns in children in the UK: prevalence, incidence and persistence. *BMJ Open*. 2016;6(6):e010508.
50. Renoux C, Shin JY, Dell'Aniello S, Fergusson E, Suissa S. Prescribing trends of attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) medications in UK primary care, 1995-2015. *Br J Clin Pharmacol*. 2016;82(3):858-68.
51. McCarthy S, Wilton L, Murray ML, Hodgkins P, Asherson P, Wong IC. The epidemiology of pharmacologically treated attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children, adolescents and adults in UK primary care. *BMC Pediatr*. 2012;12:78.
52. Bachmann CJ WL, Kalverdijk LJ, Burcu M, Glaeske G, Schuiling-Veninga CCM, Hoffmann F, Aagaard L, Zito JM. Trends in ADHD medication use in children and adolescents in five western countries, 2005-2012. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2017;27(5):484-93.
53. 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.
54. Morkem R, Patten S, Queenan J, Barber D. Recent Trends in the Prescribing of ADHD Medications in Canadian Primary Care. *J Atten Disord*. 2017;1087054717720719.
55. Brault MC, Lacourse E. 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.
56. Canadian Attention Deficit Disorder Resource Alliance. Canadian ADHD Practice (CAP) guidelines (3rd ed.). Toronto, Ontario, Canada: CADDRA; 2011.
57. 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.
58. Krull, K. R. Attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: Treatment with medications (M. Augustyn, Ed). UpToDate [En ligne]. 2016. disponible au: <https://www.uptodate.com/contents/attention-deficit-hyperactivity-disorder-in-children-and-adolescents-treatment-with-medications>.
59. Seixas M, Weiss M, Muller U. Systematic review of national and international guidelines on attention-deficit hyperactivity disorder. *J Psychopharmacol*. 2012;26(6):753-65.
60. Santosh P. Stimulant medication to treat attention-deficit/hyperactivity disorder. *BMJ*. 2017;358:j2945.
61. 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.
62. Visser SN, Danielson ML, Bitsko RH, Holbrook JR, Kogan MD, Ghandour RM, et al. Trends in the parent-report of health care provider-diagnosed and medicated attention-deficit/hyperactivity disorder: United States, 2003-2011. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2014;53(1):34-46 e2.
63. Mark TL. For what diagnoses are psychotropic medications being prescribed?: a nationally representative survey of physicians. *CNS Drugs*. 2010;24(4):319-26.
64. Blier P, Abbott FV. Putative mechanisms of action of antidepressant drugs in affective and anxiety disorders and pain. *J Psychiatry Neurosci*. 2001;26(1):37-43.

65. Artigas F, Nutt DJ, Shelton R. Mechanism of action of antidepressants. *Psychopharmacol Bull.* 2002;36 Suppl 2:123-32.
66. Owens MJ, Knight DL, Nemeroff CB. Second-generation SSRIs: human monoamine transporter binding profile of escitalopram and R-fluoxetine. *Biol Psychiatry.* 2001;50(5):345-50.
67. Gardier AM, Malagie I, Trillat AC, Jacquot C, Artigas F. Role of 5-HT<sub>1A</sub> autoreceptors in the mechanism of action of serotonergic antidepressant drugs: recent findings from in vivo microdialysis studies. *Fundam Clin Pharmacol.* 1996;10(1):16-27.
68. Xue W, Yang F, Wang P, Zheng G, Chen Y, Yao X, et al. What Contributes to Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitors' Dual-Targeting Mechanism? The Key Role of Transmembrane Domain 6 in Human Serotonin and Norepinephrine Transporters Revealed by Molecular Dynamics Simulation. *ACS Chem Neurosci.* 2018;9(5):1128-40.
69. Bymaster FP, Dreshfield-Ahmad LJ, Threlkeld PG, Shaw JL, Thompson L, Nelson DL, et al. Comparative affinity of duloxetine and venlafaxine for serotonin and norepinephrine transporters in vitro and in vivo, human serotonin receptor subtypes, and other neuronal receptors. *Neuropsychopharmacology.* 2001;25(6):871-80.
70. Amsterdam JD CM. Monoamine oxidase inhibitors revisited. *Psychiatric Annals.* 2001;31:361-70.
71. Livingston MG, Livingston HM. Monoamine oxidase inhibitors. An update on drug interactions. *Drug Saf.* 1996;14(4):219-27.
72. Goldberg JF, Thase ME. Monoamine oxidase inhibitors revisited: what you should know. *J Clin Psychiatry.* 2013;74(2):189-91.
73. Fiedorowicz JG, Swartz KL. The role of monoamine oxidase inhibitors in current psychiatric practice. *J Psychiatr Pract.* 2004;10(4):239-48.
74. Feighner JP. Mechanism of action of antidepressant medications. *J Clin Psychiatry.* 1999;60 Suppl 4:4-11; discussion 2-3.
75. Richelson E. Pharmacology of antidepressants in use in the United States. *J Clin Psychiatry.* 1982;43(11 Pt 2):4-13.
76. Warner C SM. How does bupropion work as a smoking cessation aid?. *Addiction Biology.* 2005;10:219-31.
77. Huecker MR, Saadabadi A. Bupropion. *StatPearls.* Island : StatPearls Publishing, Treasure Island (FL); 2017.
78. Janusz Szyndler AS, Adam Płaźnik. Serotonin antagonists and reuptake inhibitors (SARI) in the treatment of mental disorders. *Pharmacotherapy in Psychiatry and Neurology.* 2003;19(3):39-51.
79. Jarema M, Dudek D, Landowski J, Heitzman J, Rabe-Jablonska J, Rybakowski J. [Trazodon--the antidepressant: mechanism of action and its position in the treatment of depression]. *Psychiatr Pol.* 2011;45(4):611-25. Trazodon--lek przeciwdepresyjny: mechanizm działania i miejsce w leczeniu depresji.
80. Katherine L Wisner, Schaefer C. Psychotropic drugs. Dans: Christof Schaefer, Paul W. J. Peters , Miller RK, rédacteurs. *Drugs During Pregnancy and Lactation Treatment Options and Risk Assessment.* 3<sup>e</sup> éd2014.
81. Bolon B, Dorman DC. Systems Toxicologic Pathology. Dans: Wanda Haschek, Colin Rousseaux , Wallig M, rédacteurs. *Haschek and Rousseaux's Handbook of Toxicologic Pathology.* third<sup>e</sup> éd2013.

82. Grasmader K, Verwohlt PL, Kuhn KU, Dragicevic A, von Widdern O, Zobel A, et al. Population pharmacokinetic analysis of mirtazapine. *Eur J Clin Pharmacol*. 2004;60(7):473-80.
83. Bakker MK, Kolling P, van den Berg PB, de Walle HE, de Jong van den Berg LT. Increase in use of selective serotonin reuptake inhibitors in pregnancy during the last decade, a population-based cohort study from the Netherlands. *Br J Clin Pharmacol*. 2008;65(4):600-6.
84. Berard A, Boukhris T, Sheehy O. Selective serotonin reuptake inhibitors and autism: additional data on the Quebec Pregnancy/Birth Cohort. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;215(6):803-5.
85. Jimenez-Solem E, Andersen JT, Petersen M, Broedbaek K, Andersen NL, Torp-Pedersen C, et al. Prevalence of antidepressant use during pregnancy in Denmark, a nation-wide cohort study. *PLoS One*. 2013;8(4):e63034.
86. Zoega H, Kieler H, Norgaard M, Furu K, Valdimarsdottir U, Brandt L, et al. Use of SSRI and SNRI Antidepressants during Pregnancy: A Population-Based Study from Denmark, Iceland, Norway and Sweden. *PLoS One*. 2015;10(12):e0144474.
87. Petersen I, Gilbert RE, Evans SJ, Man SL, Nazareth I. Pregnancy as a major determinant for discontinuation of antidepressants: an analysis of data from The Health Improvement Network. *J Clin Psychiatry*. 2011;72(7):979-85.
88. Huybrechts KF, Palmsten K, Mogun H, Kowal M, Avorn J, Setoguchi-Iwata S, et al. National trends in antidepressant medication treatment among publicly insured pregnant women. *Gen Hosp Psychiatry*. 2013;35(3):265-71.
89. Berard A, Zhao JP, Sheehy O. Antidepressant use during pregnancy and the risk of major congenital malformations in a cohort of depressed pregnant women: an updated analysis of the Quebec Pregnancy Cohort. *BMJ Open*. 2017;7(1):e013372.
90. Ramos E, Oraichi D, Rey E, Blais L, Berard A. Prevalence and predictors of antidepressant use in a cohort of pregnant women. *BJOG*. 2007;114(9):1055-64.
91. Alwan S, Reefhuis J, Rasmussen SA, Friedman JM, National Birth Defects Prevention S. Patterns of antidepressant medication use among pregnant women in a United States population. *J Clin Pharmacol*. 2011;51(2):264-70.
92. Ververs T, Kaasenbrood H, Visser G, Schobben F, de Jong-van den Berg L, Egberts T. Prevalence and patterns of antidepressant drug use during pregnancy. *Eur J Clin Pharmacol*. 2006;62(10):863-70.
93. Meunier MR, Bennett IM, Coco AS. Use of antidepressant medication in the United States during pregnancy, 2002-2010. *Psychiatr Serv*. 2013;64(11):1157-60.
94. Smolina K, Hanley GE, Mintzes B, Oberlander TF, Morgan S. Trends and Determinants of Prescription Drug Use during Pregnancy and Postpartum in British Columbia, 2002-2011: A Population-Based Cohort Study. *PLoS One*. 2015;10(5):e0128312.
95. Margulis AV, Kang EM, Hammad TA. Patterns of prescription of antidepressants and antipsychotics across and within pregnancies in a population-based UK cohort. *Matern Child Health J*. 2014;18(7):1742-52.
96. Colvin L, Slack-Smith L, Stanley FJ, Bower C. Dispensing patterns and pregnancy outcomes for women dispensed selective serotonin reuptake inhibitors in pregnancy. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2011;91(3):142-52.
97. Mitchell AA, Gilboa SM, Werler MM, Kelley KE, Louik C, Hernandez-Diaz S, et al. Medication use during pregnancy, with particular focus on prescription drugs: 1976-2008. *Am J Obstet Gynecol*. 2011;205(1):51 e1-8.

98. Leong C, Raymond C, Chateau D, Dahl M, Alessi-Severini S, Falk J, et al. Psychotropic Drug Use before, during, and after Pregnancy: A Population-Based Study in a Canadian Cohort (2001-2013). *Can J Psychiatry*. 2017;62(8):543-50.
99. Hanley GE, Mintzes B. Patterns of psychotropic medicine use in pregnancy in the United States from 2006 to 2011 among women with private insurance. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2014;14:242.
100. lancet. better news on population. *Lancet*. 1992;339(1600).
101. Andrade SE, Gurwitz JH, Davis RL, Chan KA, Finkelstein JA, Fortman K, et al. Prescription drug use in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;191(2):398-407.
102. Charlton RA, Jordan S, Pierini A, Garne E, Neville AJ, Hansen AV, et al. Selective serotonin reuptake inhibitor prescribing before, during and after pregnancy: a population-based study in six European regions. *BJOG*. 2015;122(7):1010-20.
103. Berard A, Sheehy O. The Quebec Pregnancy Cohort--prevalence of medication use during gestation and pregnancy outcomes. *PLoS One*. 2014;9(4):e93870.
104. Ramos E, St-Andre M, Rey E, Oraichi D, Berard A. Duration of antidepressant use during pregnancy and risk of major congenital malformations. *Br J Psychiatry*. 2008;192(5):344-50.
105. Bonari L, Koren G, Einarson TR, Jasper JD, Taddio A, Einarson A. Use of antidepressants by pregnant women: evaluation of perception of risk, efficacy of evidence based counseling and determinants of decision making. *Arch Womens Ment Health*. 2005;8(4):214-20.
106. Yamamoto A, McCormick MC, Burris HH. Disparities in antidepressant use in pregnancy. *J Perinatol*. 2015;35(4):246-51.
107. Cooper WO, Willy ME, et PS, al. Increasing use of antidepressants in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2007;196 :544.e1-5.
108. Vu H, Shaya FT. Predicting Factors of Depression, Antidepressant Use and Positive Response to Antidepressants in Perinatal and Postpartum Women. *Clin Pract Epidemiol Ment Health*. 2017;13:49-60.
109. Diav-Citrin O, Shechtman S, Weinbaum D, Wajnberg R, Avgil M, Di Gianantonio E, et al. Paroxetine and fluoxetine in pregnancy: a prospective, multicentre, controlled, observational study. *Br J Clin Pharmacol*. 2008;66(5):695-705.
110. Cole JA, Ephross SA, Cosmatos IS, Walker AM. Paroxetine in the first trimester and the prevalence of congenital malformations. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2007;16(10):1075-85.
111. Kallen BA, Otterblad Olausson P. Maternal use of selective serotonin re-uptake inhibitors in early pregnancy and infant congenital malformations. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2007;79(4):301-8.
112. Berard A, Zhao JP, Sheehy O. Sertraline use during pregnancy and the risk of major malformations. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;212(6):795 e1- e12.
113. Malm H, Artama M, Gissler M, Ritvanen A. Selective serotonin reuptake inhibitors and risk for major congenital anomalies. *Obstet Gynecol*. 2011;118(1):111-20.
114. Einarson TR, Einarson A. Newer antidepressants in pregnancy and rates of major malformations: a meta-analysis of prospective comparative studies. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2005;14(12):823-7.
115. Huybrechts KF, Hernandez-Diaz S, Avorn J. Antidepressant use in pregnancy and the risk of cardiac defects. *N Engl J Med*. 2014;371(12):1168-9.



116. Oberlander TF, Warburton W, Misri S, Riggs W, Aghajanian J, Hertzman C. Major congenital malformations following prenatal exposure to serotonin reuptake inhibitors and benzodiazepines using population-based health data. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol.* 2008;83(1):68-76.
117. Davis RL, Rubanowice D, McPhillips H, Raebel MA, Andrade SE, Smith D, et al. Risks of congenital malformations and perinatal events among infants exposed to antidepressant medications during pregnancy. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2007;16(10):1086-94.
118. Myles N, Newall H, Ward H, Large M. Systematic meta-analysis of individual selective serotonin reuptake inhibitor medications and congenital malformations. *Aust N Z J Psychiatry.* 2013;47(11):1002-12.
119. Nikfar S, Rahimi R, Hendoiee N, Abdollahi M. Increasing the risk of spontaneous abortion and major malformations in newborns following use of serotonin reuptake inhibitors during pregnancy: A systematic review and updated meta-analysis. *Daru.* 2012;20(1):75.
120. Grigoriadis S, VonderPorten EH, Mamisashvili L, Roerecke M, Rehm J, Dennis CL, et al. Antidepressant exposure during pregnancy and congenital malformations: is there an association? A systematic review and meta-analysis of the best evidence. *J Clin Psychiatry.* 2013;74(4):e293-308.
121. Gao SY, Wu QJ, Zhang TN, Shen ZQ, Liu CX, Xu X, et al. Fluoxetine and congenital malformations: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Br J Clin Pharmacol.* 2017;83(10):2134-47.
122. Kornum JB, Nielsen RB, Pedersen L, Mortensen PB, Norgaard M. Use of selective serotonin-reuptake inhibitors during early pregnancy and risk of congenital malformations: updated analysis. *Clin Epidemiol.* 2010;2:29-36.
123. Merlob P, Birk E, Sirota L, Linder N, Berant M, Stahl B, et al. Are selective serotonin reuptake inhibitors cardiac teratogens? Echocardiographic screening of newborns with persistent heart murmur. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2009;85(10):837-41.
124. Wichman CL, Moore KM, Lang TR, St Sauver JL, Heise RH, Jr., Watson WJ. Congenital heart disease associated with selective serotonin reuptake inhibitor use during pregnancy. *Mayo Clin Proc.* 2009;84(1):23-7.
125. Sujan AC, Rickert ME, Oberg AS, Quinn PD, Hernandez-Diaz S, Almqvist C, et al. Associations of Maternal Antidepressant Use During the First Trimester of Pregnancy With Preterm Birth, Small for Gestational Age, Autism Spectrum Disorder, and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Offspring. *JAMA.* 2017;317(15):1553-62.
126. Eke AC, Saccone G, Berghella V. Selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) use during pregnancy and risk of preterm birth: a systematic review and meta-analysis. *BJOG.* 2016;123(12):1900-7.
127. Cantarutti A, Merlino L, Monzani E, Giaquinto C, Corrao G. Is the Risk of Preterm Birth and Low Birth Weight Affected by the Use of Antidepressant Agents during Pregnancy? A Population-Based Investigation. *PLoS One.* 2016;11(12):e0168115.
128. Hsiang H, Bridge JA. A meta-analysis of the relationship between antidepressant use in pregnancy and the risk of preterm birth and low birth weight: letter response. *Gen Hosp Psychiatry.* 2014;36(3):358-9.
129. Grzeskowiak LE, Gilbert AL, Morrison JL. Neonatal outcomes after late-gestation exposure to selective serotonin reuptake inhibitors. *J Clin Psychopharmacol.* 2012;32(5):615-21.

130. El Marroun H JV, Hudziak JJ, Roza SJ, Steegers EA, Hofman A, et al. Maternal use of selective serotonin reuptake inhibitors, fetal growth, and risk of adverse birth outcomes. *Archives of General Psychiatry*. 2012;69(7):706–14.
131. Roca A, Garcia-Esteve L, Imaz ML, Torres A, Hernandez S, Botet F, et al. Obstetrical and neonatal outcomes after prenatal exposure to selective serotonin reuptake inhibitors: the relevance of dose. *J Affect Disord*. 2011;135(1-3):208-15.
132. Reis M, Kallen B. Delivery outcome after maternal use of antidepressant drugs in pregnancy: an update using Swedish data. *Psychol Med*. 2010;40(10):1723-33.
133. Lund N, Pedersen LH, Henriksen TB. Selective serotonin reuptake inhibitor exposure in utero and pregnancy outcomes. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2009;163(10):949-54.
134. Wisner KL, Sit DK, Hanusa BH, Moses-Kolko EL, Bogen DL, Hunker DF, et al. Major depression and antidepressant treatment: impact on pregnancy and neonatal outcomes. *Am J Psychiatry*. 2009;166(5):557-66.
135. Wen SW, Yang Q, Garner P, Fraser W, Olatunbosun O, Nimrod C, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors and adverse pregnancy outcomes. *Am J Obstet Gynecol*. 2006;194(4):961-6.
136. Simon GE, Cunningham ML, Davis RL. Outcomes of prenatal antidepressant exposure. *Am J Psychiatry*. 2002;159(12):2055-61.
137. Klieger-Grossmann C, Weitzner B, Panchaud A, Pistelli A, Einarson T, Koren G, et al. Pregnancy outcomes following use of escitalopram: a prospective comparative cohort study. *J Clin Pharmacol*. 2012;52(5):766-70.
138. Nordeng H, van Gelder MM, Spigset O, Koren G, Einarson A, Eberhard-Gran M. Pregnancy outcome after exposure to antidepressants and the role of maternal depression: results from the Norwegian Mother and Child Cohort Study. *J Clin Psychopharmacol*. 2012;32(2):186-94.
139. Toh S MA, Louik C, Werler MM, Chambers CD, Hernandez-Diaz S. Antidepressant use during pregnancy and the risk of preterm delivery and fetal growth restriction. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 2009;29(6):555–60.
140. Sivojelezova A SS, Sarkissian L, Einarson A, Koren G. Citalopram use in pregnancy: prospective comparative evaluation of pregnancy and fetal outcome. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 2005;193(6):2004–9.
141. Casper RC FB, Lee-Ancas JC, Gilles A, Gaylor E, DeBattista A, et al. Follow-up of children of depressed mothers exposed or not exposed to antidepressant drugs during pregnancy. *Journal of Pediatrics*. 2003;142(4):402–8.
142. Lattimore KA, Donn SM, Kaciroti N, Kemper AR, Neal CR, Jr., Vazquez DM. Selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) use during pregnancy and effects on the fetus and newborn: a meta-analysis. *J Perinatol*. 2005;25(9):595-604.
143. Nezvalova-Henriksen K, Spigset O, Brandlistuen RE, Ystrom E, Koren G, Nordeng H. Effect of prenatal selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) exposure on birthweight and gestational age: a sibling-controlled cohort study. *Int J Epidemiol*. 2016;45(6):2018-29.
144. Maschi S, Clavenna A, Campi R, Schiavetti B, Bernat M, Bonati M. Neonatal outcome following pregnancy exposure to antidepressants: a prospective controlled cohort study. *BJOG*. 2008;115(2):283-9.
145. Viktorin A, Lichtenstein P, Lundholm C, Almqvist C, D'Onofrio BM, Larsson H, et al. Selective serotonin re-uptake inhibitor use during pregnancy: association with offspring birth size and gestational age. *Int J Epidemiol*. 2016;45(1):170-7.

146. Oberlander TF, Warburton W, Misri S, Aghajanian J, Hertzman C. Neonatal outcomes after prenatal exposure to selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants and maternal depression using population-based linked health data. *Arch Gen Psychiatry*. 2006;63(8):898-906.
147. Jensen HM, Gron R, Lidegaard O, Pedersen LH, Andersen PK, Kessing LV. The effects of maternal depression and use of antidepressants during pregnancy on risk of a child small for gestational age. *Psychopharmacology (Berl)*. 2013;228(2):199-205.
148. Ramos E, St-Andre M, Berard A. Association between antidepressant use during pregnancy and infants born small for gestational age. *Can J Psychiatry*. 2010;55(10):643-52.
149. Chambers CD, Hernandez-Diaz S, Van Marter LJ, Werler MM, Louik C, Jones KL, et al. Selective serotonin-reuptake inhibitors and risk of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *N Engl J Med*. 2006;354(6):579-87.
150. Huybrechts KF, Bateman BT, Palmsten K, Desai RJ, Paterno E, Gopalakrishnan C, et al. Antidepressant use late in pregnancy and risk of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *JAMA*. 2015;313(21):2142-51.
151. Alwan S, Bandoli G, Chambers CD. Maternal use of selective serotonin-reuptake inhibitors and risk of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Clin Pharmacol Ther*. 2016;100(1):34-41.
152. Grigoriadis S, Vonderporten EH, Mamisashvili L, Tomlinson G, Dennis CL, Koren G, et al. Prenatal exposure to antidepressants and persistent pulmonary hypertension of the newborn: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2014;348:f6932.
153. Liu X, Agerbo E, Ingstrup KG, Musliner K, Meltzer-Brody S, Bergink V, et al. Antidepressant use during pregnancy and psychiatric disorders in offspring: Danish nationwide register based cohort study. *BMJ*. 2017;358:j3668.
154. Brown AS, Gyllenberg D, Malm H, McKeague IW, Hinkka-Yli-Salomaki S, Artama M, et al. Association of Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Exposure During Pregnancy With Speech, Scholastic, and Motor Disorders in Offspring. *JAMA Psychiatry*. 2016;73(11):1163-70.
155. McElhatton PR, Garbis HM, Elefant E, Vial T, Bellemin B, Mastroiacovo P, et al. The outcome of pregnancy in 689 women exposed to therapeutic doses of antidepressants. A collaborative study of the European Network of Teratology Information Services (ENTIS). *Reprod Toxicol*. 1996;10(4):285-94.
156. Loughhead AM, Stowe ZN, Newport DJ, Ritchie JC, DeVane CL, Owens MJ. Placental passage of tricyclic antidepressants. *Biol Psychiatry*. 2006;59(3):287-90.
157. Ban L, Gibson JE, West J, Fiaschi L, Sokal R, Smeeth L, et al. Maternal depression, antidepressant prescriptions, and congenital anomaly risk in offspring: a population-based cohort study. *BJOG*. 2014;121(12):1471-81.
158. Kallen B. Neonate characteristics after maternal use of antidepressants in late pregnancy. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2004;158(4):312-6.
159. Hayes RM, Wu P, Shelton RC, Cooper WO, Dupont WD, Mitchel E, et al. Maternal antidepressant use and adverse outcomes: a cohort study of 228,876 pregnancies. *Am J Obstet Gynecol*. 2012;207(1):49 e1-9.
160. Lassen D, Ennis ZN, Damkier P. First-Trimester Pregnancy Exposure to Venlafaxine or Duloxetine and Risk of Major Congenital Malformations: A Systematic Review. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2016;118(1):32-6.

161. Lennestall R, Kallen B. Delivery outcome in relation to maternal use of some recently introduced antidepressants. *J Clin Psychopharmacol*. 2007;27(6):607-13.
162. Yaris F, Kadioglu M, Kesim M, Ulku C, Yaris E, Kalyoncu NI, et al. Newer antidepressants in pregnancy: prospective outcome of a case series. *Reprod Toxicol*. 2004;19(2):235-8.
163. Einarson A, Fatoye B, Sarkar M, Lavigne SV, Brochu J, Chambers C, et al. Pregnancy outcome following gestational exposure to venlafaxine: a multicenter prospective controlled study. *Am J Psychiatry*. 2001;158(10):1728-30.
164. Chun-Fai-Chan B, Koren G, Favez I, Kalra S, Voyer-Lavigne S, Boshier A, et al. Pregnancy outcome of women exposed to bupropion during pregnancy: a prospective comparative study. *Am J Obstet Gynecol*. 2005;192(3):932-6.
165. Cole JA, Modell JG, Haight BR, Cosmatos IS, Stoler JM, Walker AM. Bupropion in pregnancy and the prevalence of congenital malformations. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2007;16(5):474-84.
166. Louik C, Kerr S, Mitchell AA. First-trimester exposure to bupropion and risk of cardiac malformations. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2014;23(10):1066-75.
167. Alwan S, Reefhuis J, Botto LD, Rasmussen SA, Correa A, Friedman JM, et al. Maternal use of bupropion and risk for congenital heart defects. *Am J Obstet Gynecol*. 2010;203(1):52 e1-6.
168. Ferreira E, Carceller AM, Agogue C, Martin BZ, St-Andre M, Francoeur D, et al. Effects of selective serotonin reuptake inhibitors and venlafaxine during pregnancy in term and preterm neonates. *Pediatrics*. 2007;119(1):52-9.
169. Calderon-Margalit R, Qiu C, Ornoy A, Siscovick DS, Williams MA. Risk of preterm delivery and other adverse perinatal outcomes in relation to maternal use of psychotropic medications during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2009;201(6):579 e1-8.
170. Djulus J, Koren G, Einarson TR, Wilton L, Shakir S, Diav-Citrin O, et al. Exposure to mirtazapine during pregnancy: a prospective, comparative study of birth outcomes. *J Clin Psychiatry*. 2006;67(8):1280-4.
171. Einarson A, Bonari L, Voyer-Lavigne S, Addis A, Matsui D, Johnson Y, et al. A multicentre prospective controlled study to determine the safety of trazodone and nefazodone use during pregnancy. *Can J Psychiatry*. 2003;48(2):106-10.
172. Schneider ML, Moore CF, Kraemer GW, Roberts AD, DeJesus OT. The impact of prenatal stress, fetal alcohol exposure, or both on development: perspectives from a primate model. *Psychoneuroendocrinology*. 2002;27(1-2):285-98.
173. Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Merikangas KR, Walters EE. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry*. 2005;62(6):593-602.
174. Silva R, Jansen K, Souza L, Quevedo L, Barbosa L, Moraes I, et al. Sociodemographic risk factors of perinatal depression: a cohort study in the public health care system. *Rev Bras Psiquiatr*. 2012;34(2):143-8.
175. Teixeira C, Figueiredo B, Conde A, Pacheco A, Costa R. Anxiety and depression during pregnancy in women and men. *J Affect Disord*. 2009;119(1-3):142-8.
176. Vesga-Lopez O, Blanco C, Keyes K, Olfson M, Grant BF, Hasin DS. Psychiatric disorders in pregnant and postpartum women in the United States. *Arch Gen Psychiatry*. 2008;65(7):805-15.

177. Gavin NI, Gaynes BN, Lohr KN, Meltzer-Brody S, Gartlehner G, Swinson T. Perinatal depression: a systematic review of prevalence and incidence. *Obstet Gynecol.* 2005;106(5 Pt 1):1071-83.
178. Hogue CJ, Parker CB, Willinger M, Temple JR, Bann CM, Silver RM, et al. The association of stillbirth with depressive symptoms 6-36 months post-delivery. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2015;29(2):131-43.
179. Ko JY, Farr SL, Dietz PM, Robbins CL. Depression and treatment among U.S. pregnant and nonpregnant women of reproductive age, 2005-2009. *J Womens Health (Larchmt).* 2012;21(8):830-6.
180. Kelly R, Zatzick D, Anders T. The detection and treatment of psychiatric disorders and substance use among pregnant women cared for in obstetrics. *Am J Psychiatry.* 2001;158(2):213-9.
181. Dietrich AJ, Williams JW, Jr., Ciotti MC, Schulkin J, Stotland N, Rost K, et al. Depression care attitudes and practices of newer obstetrician-gynecologists: a national survey. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;189(1):267-73.
182. American College of Obstetricians and Gynecologist, Committee on Obstetric Practice. Committee opinion no. 453: screening for depression during and after pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2010;115:394-39.
183. ACOG Practice Bulletin: Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists number 92, April 2008 (replaces practice bulletin number 87, November 2007) Use of psychiatric medications during pregnancy and lactation. *Obstetrics and Gynecology.* 2008;111:1001-1020.
184. National Collaborating Center for Mental Health. Antenatal and postnatal mental health: the NICE guideline on clinical management and service guidance. The British Psychological Society and the Royal College of Psychiatrists 2007.
185. Yonkers KA, Wisner KL, Stewart DE, Oberlander TF, Dell DL, Stotland N, et al. The management of depression during pregnancy: a report from the American Psychiatric Association and the American College of Obstetricians and Gynecologists. *Gen Hosp Psychiatry.* 2009;31(5):403-13.
186. Kim DR, O'Reardon JP, Epperson CN. Guidelines for the management of depression during pregnancy. *Curr Psychiatry Rep.* 2010;12(4):279-81.
187. American Psychiatric Association. 2010 Practice Guideline for the Treatment of Patients with Major Depressive Disorder, 3rd edition. Disponible au: [http://psychiatryonline.org/data/Books/prac/Pg\\_Depression3rdEd.pdf](http://psychiatryonline.org/data/Books/prac/Pg_Depression3rdEd.pdf)
188. Dimidjian S, Goodman S. Nonpharmacologic intervention and prevention strategies for depression during pregnancy and the postpartum. *Clin Obstet Gynecol.* 2009;52(3):498-515.
189. Yonkers KA, Wisner KL, Stewart DE, Oberlander TF, Dell DL, Stotland N, et al. The management of depression during pregnancy: a report from the American Psychiatric Association and the American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol.* 2009;114(3):703-13.
190. Canadian Pediatric Society Position Statement. Selective serotonin reuptake inhibitors in pregnancy and infant outcomes. *Pediatr Child Health* 2011; 16(9):562.
191. Sandman CA, Wadhwa PD, Chicz-DeMet A, Dunkel-Schetter C, Porto M. Maternal stress, HPA activity, and fetal/infant outcome. *Ann N Y Acad Sci.* 1997;814:266-75.

192. Kurki T, Hiilesmaa V, Raitasalo R, Mattila H, Ylikorkala O. Depression and anxiety in early pregnancy and risk for preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 2000;95(4):487-90.
193. Orr ST, Miller CA. Maternal depressive symptoms and the risk of poor pregnancy outcome. Review of the literature and preliminary findings. *Epidemiol Rev.* 1995;17(1):165-71.
194. Jablensky AV MV, Zubrick SR, Bower C, Yellachich LA. Pregnancy, delivery, and neonatal complications in a population cohort of women with schizophrenia and major affective disorders. *Am J Psychiatry.* 2005;162(1):79-91.
195. Swallow BL, Lindow SW, Masson EA, Hay DM. Psychological health in early pregnancy: relationship with nausea and vomiting. *J Obstet Gynaecol.* 2004;24(1):28-32.
196. Paarlberg KM, Vingerhoets AJ, Passchier J, Dekker GA, Van Geijn HP. Psychosocial factors and pregnancy outcome: a review with emphasis on methodological issues. *J Psychosom Res.* 1995;39(5):563-95.
197. Qiu C, Williams MA, Calderon-Margalit R, Cripe SM, Sorensen TK. Preeclampsia risk in relation to maternal mood and anxiety disorders diagnosed before or during early pregnancy. *Am J Hypertens.* 2009;22(4):397-402.
198. Preti A, Cardascia L, Zen T, Pellizzari P, Marchetti M, Favaretto G, et al. Obstetric complications in patients with depression--a population-based case-control study. *J Affect Disord.* 2000;61(1-2):101-6.
199. Teixeira JM FN, Glover V. Association between maternal anxiety in pregnancy and increased uterine artery resistance index. *BMJ.* 1999;318:153-7.
200. Nakano Y, Oshima M, Sugiura-Ogasawara M, Aoki K, Kitamura T, Furukawa TA. Psychosocial predictors of successful delivery after unexplained recurrent spontaneous abortions: a cohort study. *Acta Psychiatr Scand.* 2004;109(6):440-6.
201. Sugiura-Ogasawara M FT, Nakano Y, Hori S, Aoki K, Kitamura T. Depression as a potential causal factor in subsequent miscarriage in recurrent spontaneous aborters. *Hum Reprod.* 2002;17(10):2580-4.
202. Nelson DB, McMahon K, Joffe M, Brensinger C. The effect of depressive symptoms and optimism on the risk of spontaneous abortion among innercity women. *J Womens Health (Larchmt).* 2003;12(6):569-76.
203. Maryam Ghaedrahmati AK, Gholamreza Kheirabadi, Amrollah Ebrahimi, and Masood Bahrami. Postpartum depression risk factors: A narrative review. *J Educ Health Promot.* 2017;6:60.
204. Andersson L S-PI, Wulff M, Aström M, Bixo M. Implications of antenatal depression and anxiety for obstetric outcome. *Obstet Gynecol.* 2004;104(3):467-76.
205. Lanes A, Kuk JL, Tamim H. Prevalence and characteristics of postpartum depression symptomatology among Canadian women: a cross-sectional study. *BMC Public Health.* 2011;11:302.
206. Cohen LS, Altshuler LL, Harlow BL, Nonacs R, Newport DJ, Viguera AC, et al. Relapse of major depression during pregnancy in women who maintain or discontinue antidepressant treatment. *JAMA.* 2006;295(5):499-507.
207. Orr ST, James SA, Blackmore Prince C. Maternal prenatal depressive symptoms and spontaneous preterm births among African-American women in Baltimore, Maryland. *Am J Epidemiol.* 2002;156(9):797-802.
208. Neggers Y, Goldenberg R, Cliver S, Hauth J. The relationship between psychosocial profile, health practices, and pregnancy outcomes. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2006;85(3):277-85.

209. Rahman A, Iqbal Z, Bunn J, Lovel H, Harrington R. Impact of maternal depression on infant nutritional status and illness: a cohort study. *Arch Gen Psychiatry*. 2004;61(9):946-52.
210. Steer RA, Scholl TO, Hediger ML, Fischer RL. Self-reported depression and negative pregnancy outcomes. *J Clin Epidemiol*. 1992;45(10):1093-9.
211. Diego MA, Field T, Hernandez-Reif M, Schanberg S, Kuhn C, Gonzalez-Quintero VH. Prenatal depression restricts fetal growth. *Early Hum Dev*. 2009;85(1):65-70.
212. Andersson L, Sundstrom-Poromaa I, Wulff M, Astrom M, Bixo M. Neonatal outcome following maternal antenatal depression and anxiety: a population-based study. *Am J Epidemiol*. 2004;159(9):872-81.
213. Copper RL, Goldenberg RL, Das A, Elder N, Swain M, Norman G, et al. The preterm prediction study: maternal stress is associated with spontaneous preterm birth at less than thirty-five weeks' gestation. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *Am J Obstet Gynecol*. 1996;175(5):1286-92.
214. Nordentoft M, Lou HC, Hansen D, Nim J, Pryds O, Rubin P, et al. Intrauterine growth retardation and premature delivery: the influence of maternal smoking and psychosocial factors. *Am J Public Health*. 1996;86(3):347-54.
215. Deave T, Heron J, Evans J, Emond A. The impact of maternal depression in pregnancy on early child development. *BJOG*. 2008;115(8):1043-51.
216. Bennett HA, Einarson A, Taddio A, Koren G, Einarson TR. Depression during Pregnancy : Overview of Clinical Factors. *Clin Drug Investig*. 2004;24(3):157-79.
217. American Psychiatric Association . Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5) Arlington: American Psychiatric Association; 2013.
218. American Psychiatric Association. (1994). Diagnostic and statistical manual of mental disorders (4th ed.).Washington, DC: Author.
219. World Health Organization. (1992). ICD: The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders - Clinical descriptions and diagnostic guidelines. Geneva: World Health Organization.
220. Charman T, Baird G. Practitioner review: Diagnosis of autism spectrum disorder in 2- and 3-year-old children. *J Child Psychol Psychiatry*. 2002;43(3):289-305.
221. Kleinman JM, Ventola PE, Pandey J, Verbalis AD, Barton M, Hodgson S, et al. Diagnostic stability in very young children with autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord*. 2008;38(4):606-15.
222. Lyall K, Croen L, Daniels J, Fallin MD, Ladd-Acosta C, Lee BK, et al. The Changing Epidemiology of Autism Spectrum Disorders. *Annu Rev Public Health*. 2017;38:81-102.
223. Centers for Disease Control and Prevention. Prevalence of autism spectrum disorders—Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 14 Sites, United States, 2008. *MMWR Surveill Summ*. 2012;61(3):1-19.
224. Szatmari P, Chawarska K, Dawson G, Georgiades S, Landa R, Lord C, et al. Prospective Longitudinal Studies of Infant Siblings of Children With Autism: Lessons Learned and Future Directions. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2016;55(3):179-87.
225. Siklos S, Kerns KA. Assessing the diagnostic experiences of a small sample of parents of children with autism spectrum disorders. *Res Dev Disabil*. 2007;28(1):9-22.
226. Dua V. Standards and guidelines for the assessment and diagnosis of young children with autism spectrum disorder in British Columbia. An evidence-based report prepared for the British Columbia Ministry of Health Planning. 2003.

227. The Miriam Foundation. Canadian Best Practice Guidelines. Screening, assessment and diagnosis of autism spectrum disorders in young children; 2008.
228. Johnson CP, Myers SM, American Academy of Pediatrics Council on Children With D. Identification and evaluation of children with autism spectrum disorders. *Pediatrics*. 2007;120(5):1183-215.
229. Volkmar F, Siegel M, Woodbury-Smith M, King B, McCracken J, State M, et al. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with autism spectrum disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2014;53(2):237-57.
230. Falkmer T, Anderson K, Falkmer M, Horlin C. Diagnostic procedures in autism spectrum disorders: a systematic literature review. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2013;22(6):329-40.
231. Molloy CA, Murray DS, Akers R, Mitchell T, Manning-Courtney P. Use of the Autism Diagnostic Observation Schedule (ADOS) in a clinical setting. *Autism*. 2011;15(2):143-62.
232. Baxter AJ, Brugha TS, Erskine HE, Scheurer RW, Vos T, Scott JG. The epidemiology and global burden of autism spectrum disorders. *Psychol Med*. 2015;45(3):601-13.
233. Christensen DL, Baio J, Van Naarden Braun K, et al; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevalence and characteristics of autism spectrum disorder among children aged 8 years: Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 sites, United States, 2012. *MMWR Surveill Summ*. 2016;65(3):1-23.
234. Zablotsky B, Black LI, Maenner MJ, Schieve LA, Blumberg SJ. Estimated Prevalence of Autism and Other Developmental Disabilities Following Questionnaire Changes in the 2014 National Health Interview Survey. *Natl Health Stat Report*. 2015(87):1-20.
235. Blumberg SJ, Bramlett MD, Kogan MD, Schieve LA, Jones JR, Lu MC. Changes in prevalence of parent-reported autism spectrum disorder in school-aged U.S. children: 2007 to 2011-2012. *Natl Health Stat Report*. 2013(65):1-11, 1 p following
236. Boyle CA, Boulet S, Schieve LA, Cohen RA, Blumberg SJ, Yeargin-Allsopp M, et al. Trends in the prevalence of developmental disabilities in US children, 1997-2008. *Pediatrics*. 2011;127(6):1034-42.
237. Base de données épidémiologiques nationale sur l'étude de l'autisme au Canada. Estimated prevalence of autism spectrum disorders among children 2–14 years of age in three Canadian regions (2003–2010) [Internet]. Kingston (Ont.) : NEDSAC; 2012 [consulté le 1er mars 2017]. Disponible au: [http://www.nedsac.ca/sites/webpublish.queensu.ca.nedwww/files/files/Table\\_Prevalence\\_2003to2010.pdf](http://www.nedsac.ca/sites/webpublish.queensu.ca.nedwww/files/files/Table_Prevalence_2003to2010.pdf).
238. Rapport de surveillance concernant le trouble du spectre de l'autisme (TSA) au Québec, 2017 : [inspq.qc.ca/publications/2310](http://inspq.qc.ca/publications/2310).
239. Fombonne E. Is there an epidemic of autism? *Pediatrics*. 2001;107(2):411-412.
240. DIALLO, F.B., L. ROCHETTE et É. PELLETIER. Surveillance du trouble du spectre de l'autisme au Québec, Québec, INSPQ, BIESP, octobre 2017, 32 p.
241. Hansen SN, Schendel DE, Parner ET. Explaining the increase in the prevalence of autism spectrum disorders: the proportion attributable to changes in reporting practices. *JAMA Pediatr*. 2015;169(1):56-62.
242. Bishop DV, Whitehouse AJ, Watt HJ, Line EA. Autism and diagnostic substitution: evidence from a study of adults with a history of developmental language disorder. *Dev Med Child Neurol*. 2008;50(5):341-5.



243. Miller JS, Bilder D, Farley M, Coon H, Pinborough-Zimmerman J, Jenson W, et al. Autism spectrum disorder reclassified: a second look at the 1980s Utah/UCLA Autism Epidemiologic Study. *J Autism Dev Disord*. 2013;43(1):200-10.
244. King M, Bearman P. Diagnostic change and the increased prevalence of autism. *Int J Epidemiol*. 2009;38(5):1224-34.
245. American Psychiatric Association. (1980). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (3rd ed.). Washington, DC: American Psychiatric Association.
246. Anagnostou E, Zwaigenbaum L, Szatmari P, Fombonne E, Fernandez BA, Woodbury-Smith M, et al. Autism spectrum disorder: advances in evidence-based practice. *CMAJ*. 2014;186(7):509-19.
247. Noiseux, M. (2016). *Troubles du spectre de l'autisme et autres handicaps*. Portfolio thématique. Longueuil : Centre intégré de santé et services sociaux de la Montérégie-Centre, Direction de santé publique, Surveillance de l'état de santé de la population. Disponible au: <http://extranet.santemonteregie.qc.ca/sante-publique/surveillance-etat-sante/portrait-typethematique.fr.html>.
248. Xu G, Strathearn L, Liu B, Bao W. Prevalence of Autism Spectrum Disorder Among US Children and Adolescents, 2014-2016. *JAMA*. 2018;319(1):81-2.
249. Elsabbagh M, Divan G, Koh YJ, Kim YS, Kauchali S, Marciniak C, et al. Global prevalence of autism and other pervasive developmental disorders. *Autism Res*. 2012;5(3):160-79.
250. Wan Y, Hu Q, Li T, Jiang L, Du Y, Feng L, et al. Prevalence of autism spectrum disorders among children in China: a systematic review. *Shanghai Arch Psychiatry*. 2013;25(2):70-80.
251. Hultman CM, Sparen P, Cnattingius S. Perinatal risk factors for infantile autism. *Epidemiology*. 2002;13(4):417-23.
252. Shelton JF, Tancredi DJ, Hertz-Picciotto I. Independent and dependent contributions of advanced maternal and paternal ages to autism risk. *Autism Res*. 2010;3(1):30-9.
253. Olsen J, Zhu JL. Re: "Advanced parental age and the risk of autism spectrum disorder". *Am J Epidemiol*. 2009;169(11):1406; author reply -7.
254. Durkin MS, Maenner MJ, Newschaffer CJ, Lee LC, Cunniff CM, Daniels JL, et al. Advanced parental age and the risk of autism spectrum disorder. *Am J Epidemiol*. 2008;168(11):1268-76.
255. Lampi KM, Hinkka-Yli-Salomaki S, Lehti V, Helenius H, Gissler M, Brown AS, et al. Parental age and risk of autism spectrum disorders in a Finnish national birth cohort. *J Autism Dev Disord*. 2013;43(11):2526-35.
256. Guinchat V, Thorsen P, Laurent C, Cans C, Bodeau N, Cohen D. Pre-, peri- and neonatal risk factors for autism. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2012;91(3):287-300.
257. Kolevzon A, Gross R, Reichenberg A. Prenatal and perinatal risk factors for autism: a review and integration of findings. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2007;161(4):326-33.
258. Gardener H, Spiegelman D, Buka SL. Prenatal risk factors for autism: comprehensive meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2009;195(1):7-14.
259. Sandin S, Hultman CM, Kolevzon A, Gross R, MacCabe JH, Reichenberg A. Advancing maternal age is associated with increasing risk for autism: a review and meta-analysis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2012;51(5):477-86 e1.

260. Hultman CM, Sandin S, Levine SZ, Lichtenstein P, Reichenberg A. Advancing paternal age and risk of autism: new evidence from a population-based study and a meta-analysis of epidemiological studies. *Mol Psychiatry*. 2011;16(12):1203-12.
261. Idring S, Magnusson C, Lundberg M, Ek M, Rai D, Svensson AC, et al. Parental age and the risk of autism spectrum disorders: findings from a Swedish population-based cohort. *Int J Epidemiol*. 2014;43(1):107-15.
262. Neale BM, Kou Y, Liu L, Ma'ayan A, Samocha KE, Sabo A, et al. Patterns and rates of exonic de novo mutations in autism spectrum disorders. *Nature*. 2012;485(7397):242-5.
263. Sanders SJ, Murtha MT, Gupta AR, Murdoch JD, Raubeson MJ, Willsey AJ, et al. De novo mutations revealed by whole-exome sequencing are strongly associated with autism. *Nature*. 2012;485(7397):237-41.
264. Sebat J, Lakshmi B, Malhotra D, Troge J, Lese-Martin C, Walsh T, et al. Strong association of de novo copy number mutations with autism. *Science*. 2007;316(5823):445-9.
265. Kong A, Frigge ML, Masson G, Besenbacher S, Sulem P, Magnusson G, et al. Rate of de novo mutations and the importance of father's age to disease risk. *Nature*. 2012;488(7412):471-5.
266. Flanagan JM, Pependikyte V, Pozdniakovaite N, Sobolev M, Assadzadeh A, Schumacher A, et al. Intra- and interindividual epigenetic variation in human germ cells. *Am J Hum Genet*. 2006;79(1):67-84.
267. Ginsburg C, Fokstuen S, Schinzel A. The contribution of uniparental disomy to congenital development defects in children born to mothers at advanced childbearing age. *Am J Med Genet*. 2000;95(5):454-60.
268. Kaytor MD, Burright EN, Duvick LA, Zoghbi HY, Orr HT. Increased trinucleotide repeat instability with advanced maternal age. *Hum Mol Genet*. 1997;6(12):2135-9.
269. Lauritsen MB, Pedersen CB, Mortensen PB. Effects of familial risk factors and place of birth on the risk of autism: a nationwide register-based study. *J Child Psychol Psychiatry*. 2005;46(9):963-71.
270. Dodds L, Fell DB, Shea S, Armson BA, Allen AC, Bryson S. The role of prenatal, obstetric and neonatal factors in the development of autism. *J Autism Dev Disord*. 2011;41(7):891-902.
271. Jokiranta E, Brown AS, Heinimaa M, Cheslack-Postava K, Suominen A, Sourander A. Parental psychiatric disorders and autism spectrum disorders. *Psychiatry Res*. 2013;207(3):203-11.
272. Lyall K, Pauls DL, Spiegelman D, Ascherio A, Santangelo SL. Pregnancy complications and obstetric suboptimality in association with autism spectrum disorders in children of the Nurses' Health Study II. *Autism Res*. 2012;5(1):21-30.
273. Atladottir HO, Pedersen MG, Thorsen P, Mortensen PB, Deleuran B, Eaton WW, et al. Association of family history of autoimmune diseases and autism spectrum disorders. *Pediatrics*. 2009;124(2):687-94.
274. Comi AM, Zimmerman AW, Frye VH, Law PA, Peeden JN. Familial clustering of autoimmune disorders and evaluation of medical risk factors in autism. *J Child Neurol*. 1999;14(6):388-94.
275. Sweeten TL, Bowyer SL, Posey DJ, Halberstadt GM, McDougle CJ. Increased prevalence of familial autoimmunity in probands with pervasive developmental disorders. *Pediatrics*. 2003;112(5):e420.

276. Mouridsen SE, Rich B, Isager T, Nedergaard NJ. Autoimmune diseases in parents of children with infantile autism: a case-control study. *Dev Med Child Neurol.* 2007;49(6):429-32.
277. Micali N, Chakrabarti S, Fombonne E. The broad autism phenotype: findings from an epidemiological survey. *Autism.* 2004;8(1):21-37.
278. Croen LA, Grether JK, Yoshida CK, Odouli R, Van de Water J. Maternal autoimmune diseases, asthma and allergies, and childhood autism spectrum disorders: a case-control study. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2005;159(2):151-7.
279. Jiang HY, Xu LL, Shao L, Xia RM, Yu ZH, Ling ZX, et al. Maternal infection during pregnancy and risk of autism spectrum disorders: A systematic review and meta-analysis. *Brain Behav Immun.* 2016;58:165-72.
280. Leonard H, de Klerk N, Bourke J, Bower C. Maternal health in pregnancy and intellectual disability in the offspring: a population-based study. *Ann Epidemiol.* 2006;16(6):448-54.
281. hypertension a. Autism spectrum disorders, maternal characteristics and obstetric complications among singletons born in Alberta, Canada. *Chronic Dis Can.* 2010;30(4):125-34.
282. Krakowiak P, Walker CK, Bremer AA, Baker AS, Ozonoff S, Hansen RL, et al. Maternal metabolic conditions and risk for autism and other neurodevelopmental disorders. *Pediatrics.* 2012;129(5):e1121-8.
283. Xu G, Jing J, Bowers K, Liu B, Bao W. Maternal diabetes and the risk of autism spectrum disorders in the offspring: a systematic review and meta-analysis. *J Autism Dev Disord.* 2014;44(4):766-75.
284. Xiang AH, Wang X, Martinez MP, Walthall JC, Curry ES, Page K, et al. Association of maternal diabetes with autism in offspring. *JAMA.* 2015;313(14):1425-34.
285. Burstyn I, Sithole F, Zwaigenbaum L. Autism spectrum disorders, maternal characteristics and obstetric complications among singletons born in Alberta, Canada. *Chronic Dis Can.* 2010;30(4):125-34.
286. Hisle-Gorman E, Susi A, Stokes T, Gorman G, Erdie-Lalena C, Nylund CM. Prenatal, perinatal, and neonatal risk factors of autism spectrum disorder. *Pediatr Res.* 2018.
287. Mamidala MP, Polinedi A, P TVP, Rajesh N, Vallamkonda OR, Udani V, et al. Prenatal, perinatal and neonatal risk factors of Autism Spectrum Disorder: a comprehensive epidemiological assessment from India. *Res Dev Disabil.* 2013;34(9):3004-13.
288. Modabbernia A, Velthorst E, Reichenberg A. Environmental risk factors for autism: an evidence-based review of systematic reviews and meta-analyses. *Mol Autism.* 2017;8:13.
289. Eileen A. Curran , Ali S. Khashan, Gerard W. O'Keefe, C. Kenya L. Hypertension in pregnancy and autism spectrum disorder in a British cohort: Long term consequences for mother and child. *Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women's Cardiovascular Health.* 2016;6(3):153.
290. Curran EA, O'Keefe GW, Looney AM, Moloney G, Hegarty SV, Murray DM, et al. Exposure to Hypertensive Disorders of Pregnancy Increases the Risk of Autism Spectrum Disorder in Affected Offspring. *Mol Neurobiol.* 2017.
291. Mann JR, McDermott S, Bao H, Hardin J, Gregg A. Pre-eclampsia, birth weight, and autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord.* 2010;40(5):548-54.
292. Dachew BA, Mamun A, Maravilla JC, Alati R. Pre-eclampsia and the risk of autism-spectrum disorder in offspring: meta-analysis. *Br J Psychiatry.* 2018;212(3):142-7.

293. Liew Z, Ritz B, Virk J, Olsen J. Maternal use of acetaminophen during pregnancy and risk of autism spectrum disorders in childhood: A Danish national birth cohort study. *Autism Res.* 2016;9(9):951-8.
294. Fallon J. Could one of the most widely prescribed antibiotics amoxicillin/ clavulanate “augmentin” be a risk factor for autism? *Med Hypotheses.* 2005; 64(2):312-315.
295. Atladottir HO, Henriksen TB, Schendel DE, Parner ET. Autism after infection, febrile episodes, and antibiotic use during pregnancy: an exploratory study. *Pediatrics.* 2012;130(6):e1447-54.
296. Milberger S, Biederman J, Faraone SV, Chen L, Jones J. Is maternal smoking during pregnancy a risk factor for attention deficit hyperactivity disorder in children? *Am J Psychiatry.* 1996;153(9):1138-42.
297. Milberger S, Biederman J, Faraone SV, Chen L, Jones J. ADHD is associated with early initiation of cigarette smoking in children and adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1997;36(1):37-44.
298. Cornelius MD, Goldschmidt L, De Genna NM, Larkby C. Long-term effects of prenatal cigarette smoke exposure on behavior dysregulation among 14-year-old offspring of teenage mothers. *Matern Child Health J.* 2012;16(3):694-705.
299. Cornelius MD, De Genna NM, Leech SL, Willford JA, Goldschmidt L, Day NL. Effects of prenatal cigarette smoke exposure on neurobehavioral outcomes in 10-year-old children of adolescent mothers. *Neurotoxicol Teratol.* 2011;33(1):137-44.
300. Eskenazi B, Castorina R. Association of prenatal maternal or postnatal child environmental tobacco smoke exposure and neurodevelopmental and behavioral problems in children. *Environ Health Perspect.* 1999;107(12):991-1000.
301. Larsson M, Weiss B, Janson S, Sundell J, Bornehag CG. Associations between indoor environmental factors and parental-reported autistic spectrum disorders in children 6-8 years of age. *Neurotoxicology.* 2009;30(5):822-31.
302. Zhang X, Lv CC, Tian J, Miao RJ, Xi W, Hertz-Picciotto I, et al. Prenatal and perinatal risk factors for autism in China. *J Autism Dev Disord.* 2010;40(11):1311-21.
303. Jaspers M, de Winter AF, Buitelaar JK, Verhulst FC, Reijneveld SA, Hartman CA. Early childhood assessments of community pediatric professionals predict autism spectrum and attention deficit hyperactivity problems. *J Abnorm Child Psychol.* 2013;41(1):71-80.
304. Lee BK, Gardner RM, Dal H, Svensson A, Galanti MR, Rai D, et al. Brief report: maternal smoking during pregnancy and autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord.* 2012;42(9):2000-5.
305. Shea AK, Steiner M. Cigarette smoking during pregnancy. *Nicotine Tob Res.* 2008;10(2):267-78.
306. Maimburg RD, Vaeth M. Perinatal risk factors and infantile autism. *Acta Psychiatr Scand.* 2006;114(4):257-64.
307. Bilder D, Pinborough-Zimmerman J, Miller J, McMahon W. Prenatal, perinatal, and neonatal factors associated with autism spectrum disorders. *Pediatrics.* 2009;123(5):1293-300.
308. Haglund NG, Kallen KB. Risk factors for autism and Asperger syndrome. Perinatal factors and migration. *Autism.* 2011;15(2):163-83.
309. Kalkbrenner AE, Braun JM, Durkin MS, Maenner MJ, Cunniff C, Lee LC, et al. Maternal smoking during pregnancy and the prevalence of autism spectrum disorders, using data from the autism and developmental disabilities monitoring network. *Environ Health Perspect.* 2012;120(7):1042-8.

310. Rosen BN, Lee BK, Lee NL, Yang Y, Burstyn I. Maternal Smoking and Autism Spectrum Disorder: A Meta-analysis. *J Autism Dev Disord.* 2015;45(6):1689-98.
311. Tang S, Wang Y, Gong X, Wang G. A Meta-Analysis of Maternal Smoking during Pregnancy and Autism Spectrum Disorder Risk in Offspring. *Int J Environ Res Public Health.* 2015;12(9):10418-31.
312. Jung Y, Lee AM, McKee SA, Picciotto MR. Maternal smoking and autism spectrum disorder: meta-analysis with population smoking metrics as moderators. *Sci Rep.* 2017;7(1):4315.
313. Eliassen M, Tolstrup JS, Nybo Andersen AM, Gronbaek M, Olsen J, Strandberg-Larsen K. Prenatal alcohol exposure and autistic spectrum disorders--a population-based prospective study of 80,552 children and their mothers. *Int J Epidemiol.* 2010;39(4):1074-81.
314. Singer AB, Aylsworth AS, Cordero C, Croen LA, DiGuseppi C, Fallin MD, et al. Prenatal Alcohol Exposure in Relation to Autism Spectrum Disorder: Findings from the Study to Explore Early Development (SEED). *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2017;31(6):573-82.
315. <https://www.ctvnews.ca/health/higher-autism-prevalence-in-children-prenatally-exposed-to-alcohol-pilot-study-1.2956199>.
316. Recommendations for the use of folic acid to reduce the number of cases of spina bifida and other neural tube defects. *MMWR Recomm Rep.* 1992;41(RR-14):1-7.
317. Xu A, Cao X, Lu Y, Li H, Zhu Q, Chen X, et al. A Meta-Analysis of the Relationship Between Maternal Folic Acid Supplementation and the Risk of Congenital Heart Defects. *Int Heart J.* 2016;57(6):725-8.
318. Wilson RD, Genetics C, Wilson RD, Audibert F, Brock JA, Carroll J, et al. Pre-conception Folic Acid and Multivitamin Supplementation for the Primary and Secondary Prevention of Neural Tube Defects and Other Folic Acid-Sensitive Congenital Anomalies. *J Obstet Gynaecol Can.* 2015;37(6):534-52.
319. Suren P, Roth C, Bresnahan M, Haugen M, Hornig M, Hirtz D, et al. Association between maternal use of folic acid supplements and risk of autism spectrum disorders in children. *JAMA.* 2013;309(6):570-7.
320. DeVilbiss EA, Magnusson C, Gardner RM, Rai D, Newschaffer CJ, Lyall K, et al. Antenatal nutritional supplementation and autism spectrum disorders in the Stockholm youth cohort: population based cohort study. *BMJ.* 2017;359:j4273.
321. Schmidt RJ, Tancredi DJ, Ozonoff S, Hansen RL, Hartiala J, Allayee H, et al. Maternal periconceptional folic acid intake and risk of autism spectrum disorders and developmental delay in the CHARGE (CHildhood Autism Risks from Genetics and Environment) case-control study. *Am J Clin Nutr.* 2012;96(1):80-9.
322. Schmidt RJ, Hansen RL, Hartiala J, Allayee H, Schmidt LC, Tancredi DJ, et al. Prenatal vitamins, one-carbon metabolism gene variants, and risk for autism. *Epidemiology.* 2011;22(4):476-85.
323. Levine SZ, Kodesh A, Viktorin A, Smith L, Uher R, Reichenberg A, et al. Association of Maternal Use of Folic Acid and Multivitamin Supplements in the Periods Before and During Pregnancy With the Risk of Autism Spectrum Disorder in Offspring. *JAMA Psychiatry.* 2018;75(2):176-84.
324. Virk J, Liew Z, Olsen J, Nohr EA, Catov JM, Ritz B. Preconceptional and prenatal supplementary folic acid and multivitamin intake and autism spectrum disorders. *Autism.* 2016;20(6):710-8.

325. Strom M, Granstrom C, Lyall K, Ascherio A, Olsen SF. Research Letter: Folic acid supplementation and intake of folate in pregnancy in relation to offspring risk of autism spectrum disorder. *Psychol Med*. 2018;48(6):1048-54.
326. Gao Y, Sheng C, Xie RH, Sun W, Asztalos E, Moddemann D, 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.
327. Wang M, Li K, Zhao D, Li L. The association between maternal use of folic acid supplements during pregnancy and risk of autism spectrum disorders in children: a meta-analysis. *Mol Autism*. 2017;8:51.
328. Raghavan R, Riley AW, Volk H, Caruso D, Hironaka L, Sices L, et al. Maternal Multivitamin Intake, Plasma Folate and Vitamin B12 Levels and Autism Spectrum Disorder Risk in Offspring. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2018;32(1):100-11.
329. Rogers, E.J. Has enhanced folate status during pregnancy altered natural selection and possibly autism prevalence? A closer look. *Med. Hypotheses* 2008, 71, 406–410.
330. DeSoto M.C., R. H. Synthetic folic acid supplementation during pregnancy may increase the risk of developing autism. *J Pediatr Biochem*. 2012;2:251-61.
331. Grether JK, Anderson MC, Croen LA, Smith D, Windham GC. Risk of autism and increasing maternal and paternal age in a large north American population. *Am J Epidemiol*. 2009;170(9):1118-26.
332. Bhasin TK, Schendel D. Sociodemographic risk factors for autism in a US metropolitan area. *J Autism Dev Disord*. 2007;37(4):667-77.
333. Croen LA, Grether JK, Selvin S. Descriptive epidemiology of autism in a California population: who is at risk? *J Autism Dev Disord*. 2002;32(3):217-24.
334. Leonard H, Glasson E, Nassar N, Whitehouse A, Bebbington A, Bourke J, et al. Autism and intellectual disability are differentially related to sociodemographic background at birth. *PLoS One*. 2011;6(3):e17875.
335. Maenner MJ, Arneson CL, Durkin MS. Socioeconomic disparity in the prevalence of autism spectrum disorder in Wisconsin. *WMJ*. 2009;108(5):253-5.
336. Thomas P, Zahorodny W, Peng B, Kim S, Jani N, Halperin W, et al. The association of autism diagnosis with socioeconomic status. *Autism*. 2012;16(2):201-13.
337. Wang C, Geng H, Liu W, Zhang G. Prenatal, perinatal, and postnatal factors associated with autism: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(18):e6696.
338. Larsson HJ, Eaton WW, Madsen KM, Vestergaard M, Olesen AV, Agerbo E, et al. Risk factors for autism: perinatal factors, parental psychiatric history, and socioeconomic status. *Am J Epidemiol*. 2005;161(10):916-25; discussion 26-8.
339. Burd L, Severud R, Kerbeshian J, Klug MG. Prenatal and perinatal risk factors for autism. *J Perinat Med*. 1999;27(6):441-50.
340. Rai D, Lewis G, Lundberg M, Araya R, Svensson A, Dalman C, et al. Parental socioeconomic status and risk of offspring autism spectrum disorders in a Swedish population-based study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2012;51(5):467-76 e6.
341. Gillberg C, Schaumann H. Social class and infantile autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. 1982;12:223–8.
342. Wing L. Childhood autism and social class: A question of selection? *British Journal of Psychiatry*. 1980; 137:410–7.

343. Abel KM, Dalman C, Svensson AC, Susser E, Dal H, Idring S, et al. Deviance in fetal growth and risk of autism spectrum disorder. *Am J Psychiatry*. 2013;170(4):391-8.
344. Kuzniewicz MW, Wi S, Qian Y, Walsh EM, Armstrong MA, Croen LA. Prevalence and neonatal factors associated with autism spectrum disorders in preterm infants. *J Pediatr*. 2014;164(1):20-5.
345. Leavey A, Zwaigenbaum L, Heavner K, Burstyn I. Gestational age at birth and risk of autism spectrum disorders in Alberta, Canada. *J Pediatr*. 2013;162(2):361-8.
346. Moore GS, Kneitel AW, Walker CK, Gilbert WM, Xing G. Autism risk in small- and large-for-gestational-age infants. *Am J Obstet Gynecol*. 2012;206(4):314 e1-9.
347. Buchmayer S, Johansson S, Johansson A, Hultman CM, Sparen P, Cnattingius S. Can association between preterm birth and autism be explained by maternal or neonatal morbidity? *Pediatrics*. 2009;124(5):e817-25.
348. Movsas TZ, Paneth N. The effect of gestational age on symptom severity in children with autism spectrum disorder. *J Autism Dev Disord*. 2012;42(11):2431-9.
349. Duan G, Yao M, Ma Y, Zhang W. Perinatal and background risk factors for childhood autism in central China. *Psychiatry Res*. 2014;220(1-2):410-7.
350. Rossignol DA, Frye RE. A review of research trends in physiological abnormalities in autism spectrum disorders: immune dysregulation, inflammation, oxidative stress, mitochondrial dysfunction and environmental toxicant exposures. *Mol Psychiatry*. 2012;17(4):389-401.
351. Guy A, Seaton SE, Boyle EM, Draper ES, Field DJ, Manktelow BN, et al. Infants born late/moderately preterm are at increased risk for a positive autism screen at 2 years of age. *J Pediatr*. 2015;166(2):269-75 e3.
352. Lampi KM, Lehtonen L, Tran PL, Suominen A, Lehti V, Banerjee PN, et al. Risk of autism spectrum disorders in low birth weight and small for gestational age infants. *J Pediatr*. 2012;161(5):830-6.
353. Ben Itzchak E, Lahat E, Zachor DA. Advanced parental ages and low birth weight in autism spectrum disorders--rates and effect on functioning. *Res Dev Disabil*. 2011;32(5):1776-81.
354. Gardener H, Spiegelman D, Buka SL. Perinatal and neonatal risk factors for autism: a comprehensive meta-analysis. *Pediatrics*. 2011;128(2):344-55.
355. Rutter M., Thapar A. Genetics of autism spectrum disorders. In: Volkmar R., Rogers S.J., Paul R., Pelfrey K.A., editors. *Handbook of Autism and Pervasive Developmental Disorders*. 4th ed. Volume 1. Wiley & Sons; New Jersey, NJ, USA: 2014. pp. 411–423.
356. Piven J, Veland VJ, Parlier M, Thompson A, O'Conner I, Woodbury-Smith M, et al. A molecular genetic study of autism and related phenotypes in extended pedigrees. *J Neurodev Disord*. 2013;5(1):30.
357. Devlin B, Scherer SW. Genetic architecture in autism spectrum disorder. *Curr Opin Genet Dev*. 2012;22(3):229-37.
358. Jiang YH, Yuen RK, Jin X, Wang M, Chen N, Wu X, et al. Detection of clinically relevant genetic variants in autism spectrum disorder by whole-genome sequencing. *Am J Hum Genet*. 2013;93(2):249-63.
359. Constantino JN, Zhang Y, Frazier T, Abbacchi AM, Law P. Sibling recurrence and the genetic epidemiology of autism. *Am J Psychiatry*. 2010;167(11):1349-56.

360. Xie F, Peltier M, Getahun D. Is the Risk of Autism in Younger Siblings of Affected Children Moderated by Sex, Race/Ethnicity, or Gestational Age? *J Dev Behav Pediatr*. 2016;37(8):603-9.
361. Ozonoff S, Young GS, Carter A, Messinger D, Yirmiya N, Zwaigenbaum L, et al. Recurrence risk for autism spectrum disorders: a Baby Siblings Research Consortium study. *Pediatrics*. 2011;128(3):e488-95.
362. Rogers SJ. What are infant siblings teaching us about autism in infancy? *Autism Res*. 2009;2(3):125-37.
363. National Institute of Mental Health. (2011). A parent's guide to autism spectrum disorder. Disponible au: <http://www.nimh.nih.gov/health/publications/a-parents-guide-to-autism-spectrum-disorder/index.shtml>.
364. Kose LK, Fox L, Storch EA. Effectiveness of Cognitive Behavioral Therapy for Individuals with Autism Spectrum Disorders and Comorbid Obsessive-Compulsive Disorder: A Review of the Research. *J Dev Phys Disabil*. 2018;30(1):69-87.
365. National Research Council. *Educating Children with Autism*. Washington, DC: National Academy Press, 2001.
366. Eldevik S, Hastings RP, Hughes JC, Jahr E, Eikeseth S, Cross S. Using participant data to extend the evidence base for intensive behavioral intervention for children with autism. *Am J Intellect Dev Disabil*. 2010;115(5):381-405.
367. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Autism Information. Disponible au: <http://www.cdc.gov/ncbddd/autism/index.html>.
368. APA: DSM-IV-TR. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000.
369. Antshel KM, Hargrave TM, Simonescu M, Kaul P, Hendricks K, Faraone SV. Advances in understanding and treating ADHD. *BMC Med*. 2011;9:72.
370. Lavigne JV, Gibbons RD, Christoffel KK, Arend R, Rosenbaum D, Binns H, et al. Prevalence rates and correlates of psychiatric disorders among preschool children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1996;35(2):204-14.
371. Martenyi F, Treuer T, Gau SS, Hong SD, Palaczky M, Suba J, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder diagnosis, co-morbidities, treatment patterns, and quality of life in a pediatric population in central and eastern Europe and Asia. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2009;19(4):363-76.
372. Polanczyk GV, Willcutt EG, Salum GA, Kieling C, Rohde LA. ADHD prevalence estimates across three decades: an updated systematic review and meta-regression analysis. *Int J Epidemiol*. 2014;43(2):434-42.
373. Thomas R, Sanders S, Doust J, Beller E, Glasziou P. Prevalence of attention-deficit/hyperactivity disorder: a systematic review and meta-analysis. *Pediatrics*. 2015;135(4):e994-1001.
374. Wang T, Liu K, Li Z, Xu Y, Liu Y, Shi W, et al. Prevalence of attention deficit/hyperactivity disorder among children and adolescents in China: a systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry*. 2017;17(1):32.
375. Polanczyk G, de Lima MS, Horta BL, Biederman J, Rohde LA. The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and metaregression analysis. *Am J Psychiatry*. 2007;164(6):942-8.
376. Willcutt EG. The prevalence of DSM-IV attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-analytic review. *Neurotherapeutics*. 2012;9(3):490-9.



377. Vasiliadis HM, Diallo FB, Rochette L, Smith M, Langille D, Lin E, et al. Temporal Trends in the Prevalence and Incidence of Diagnosed ADHD in Children and Young Adults between 1999 and 2012 in Canada: A Data Linkage Study. *Can J Psychiatry*. 2017;62(12):818-26.
378. Centers for Disease C, Prevention. Increasing prevalence of parent-reported attention-deficit/hyperactivity disorder among children --- United States, 2003 and 2007. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2010;59(44):1439-43.
379. Bogas, S. (1997, January/February). "Diagnosis du jour?" Understanding attentional deficits can sharpen our treatment strategies. *Family Therapy Networker*, 21, 63–67.
380. LeFever GB, Arcona AP. ADHD among American Schoolchildren:evidence of overdiagnosis and overuse of medication.The *Scientific Review of Mental Health Practice*. 2003; 2:49–60.
381. Sciotto MJ, Eisenberg M. Evaluating the evidence for and against the overdiagnosis of ADHD. *J Atten Disord*. 2007;11(2):106-13.
382. Elder TE. The importance of relative standards in ADHD diagnoses: evidence based on exact birth dates. *J Health Econ*. 2010;29(5):641-56.
383. Halldner L, Tillander A, Lundholm C, Boman M, Langstrom N, Larsson H, et al. Relative immaturity and ADHD: findings from nationwide registers, parent- and self-reports. *J Child Psychol Psychiatry*. 2014;55(8):897-904.
384. Chen MH, Lan WH, Bai YM, Huang KL, Su TP, Tsai SJ, et al. Influence of Relative Age on Diagnosis and Treatment of Attention-Deficit Hyperactivity Disorder in Taiwanese Children. *J Pediatr*. 2016;172:162-7 e1.
385. Morrow RL, Garland EJ, Wright JM, Maclure M, Taylor S, Dormuth CR. Influence of relative age on diagnosis and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children. *CMAJ*. 2012;184(7):755-62.
386. Layton TJ, Barnett ML, Hicks TR, Jena AB. Attention Deficit-Hyperactivity Disorder and Month of School Enrollment. *N Engl J Med*. 2018;379(22):2122-30.
387. Barkley RA: Attention-deficit hyperactivity disorder: A handbook for diagnosis and treatment. The Guilford Press; 2006.
388. 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.
389. 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.
390. 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.
391. American Psychiatric Association: Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV-TR. 4th edition. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000.
392. Sandberg S: Hyperactivity and attention disorders of childhood. 2nd edition. Cambridge, England: Cambridge University Press; 2002.
393. 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.
394. Schmitt J, Romanos M. Prenatal and perinatal risk factors for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2012;166(11):1074-5.

395. 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.
396. Galera C, Cote SM, Bouvard MP, Pingault JB, Melchior M, Michel G, et al. Early risk factors for hyperactivity-impulsivity and inattention trajectories from age 17 months to 8 years. *Arch Gen Psychiatry.* 2011;68(12):1267-75.
397. McGrath JJ, Petersen L, Agerbo E, Mors O, Mortensen PB, Pedersen CB. A comprehensive assessment of parental age and psychiatric disorders. *JAMA Psychiatry.* 2014;71(3):301-9.
398. Chang Z, Lichtenstein P, D'Onofrio BM, Almqvist C, Kuja-Halkola R, Sjolander A, et al. Maternal age at childbirth and risk for ADHD in offspring: a population-based cohort study. *Int J Epidemiol.* 2014;43(6):1815-24.
399. Chudal R, Joelsson P, Gyllenberg D, Lehti V, Leivonen S, Hinkka-Yli-Salomaki S, et al. Parental age and the risk of attention-deficit/hyperactivity disorder: a nationwide, population-based cohort study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2015;54(6):487-94 e1.
400. 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.
401. Leis JA, Heron J, Stuart EA, Mendelson T. Associations between maternal mental health and child emotional and behavioral problems: does prenatal mental health matter? *J Abnorm Child Psychol.* 2014;42(1):161-71.
402. Van Batenburg-Eddes T, Brion MJ, Henrichs J, Jaddoe VW, Hofman A, Verhulst FC, et al. Parental depressive and anxiety symptoms during pregnancy and attention problems in children: a cross-cohort consistency study. *J Child Psychol Psychiatry.* 2013;54(5):591-600.
403. Wolford E, Lahti M, Tuovinen S, Lahti J, Lipsanen J, Savolainen K, et al. Maternal depressive symptoms during and after pregnancy are associated with attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms in their 3- to 6-year-old children. *PLoS One.* 2017;12(12):e0190248.
404. Bea R.H. Van den Bergh, Alfons Marcoen. High Antenatal Maternal Anxiety Is Related to ADHD Symptoms, Externalizing Problems, and Anxiety in 8- and 9-Year-Olds. *Child Development.* 2004;75(4):1085-97.
405. O'Connor TG, Heron J, Golding J, Beveridge M, Glover V. Maternal antenatal anxiety and children's behavioural/emotional problems at 4 years. Report from the Avon Longitudinal Study of Parents and Children. *Br J Psychiatry.* 2002;180:502-8.
406. 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):105-14.
407. Clavarino AM, Mamun AA, O'Callaghan M, Aird R, Bor W, O'Callaghan F, et al. Maternal anxiety and attention problems in children at 5 and 14 years. *J Atten Disord.* 2010;13(6):658-67.
408. Botting N, Powlis 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.* 1997;38(8):931-41.
409. Breslau N, Chilcoat H, DelDotto J, Andreski P, Brown G. Low birth weight and neurocognitive status at six years of age. *Biol Psychiatry.* 1996;40(5):389-97.

410. Szatmari P SS, Rosenbaum P, Campbell D. Psychopathology and adaptive functioning among extremely low birthweight children at eight years of age. *Development and Psychopathology*. 1993;5(3):345–57.
411. 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.
412. Linnet KM, Wisborg K, Agerbo E, Secher NJ, Thomsen PH, Henriksen TB. Gestational age, birth weight, and the risk of hyperkinetic disorder. *Arch Dis Child*. 2006;91(8):655-60.
413. Hultman CM, Torrang A, Tuvblad C, Cnattingius S, Larsson JO, Lichtenstein P. Birth weight and attention-deficit/hyperactivity symptoms in childhood and early adolescence: a prospective Swedish twin study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2007;46(3):370-7.
414. 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):384-92.
415. Momany AM, Kamradt JM, Nikolas MA. A Meta-Analysis of the Association Between Birth Weight and Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *J Abnorm Child Psychol*. 2017.
416. Silva D, Colvin L, Hagemann E, Bower C. Environmental risk factors by gender associated with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics*. 2014;133(1):e14-22.
417. Farooqi A, Hagglof B, Sedin G, Gothefors L, Serenius F. Mental health and social competencies of 10- to 12-year-old children born at 23 to 25 weeks of gestation in the 1990s: a Swedish national prospective follow-up study. *Pediatrics*. 2007;120(1):118-33.
418. Stjernqvist K, Svenningsen NW. Ten-year follow-up of children born before 29 gestational weeks: health, cognitive development, behaviour and school achievement. *Acta Paediatr*. 1999;88(5):557-62.
419. Lindstrom K, Lindblad F, Hjern A. Preterm birth and attention-deficit/hyperactivity disorder in schoolchildren. *Pediatrics*. 2011;127(5):858-65.
420. Aarnoudse-Moens CS, Weisglas-Kuperus N, van Goudoever JB, Oosterlaan J. Meta-analysis of neurobehavioral outcomes in very preterm and/or very low birth weight children. *Pediatrics*. 2009;124(2):717-28.
421. Franz AP, Bolat GU, Bolat H, Matijasevich A, Santos IS, Silveira RC, et al. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Very Preterm/Very Low Birth Weight: A Meta-analysis. *Pediatrics*. 2018;141(1).
422. Sucksdorff M, Lehtonen L, Chudal R, Suominen A, Joelsson P, Gissler M, et al. Preterm Birth and Poor Fetal Growth as Risk Factors of Attention-Deficit/ Hyperactivity Disorder. *Pediatrics*. 2015;136(3):e599-608.
423. Harris MN, Voigt RG, Barbaresi WJ, Voge GA, Killian JM, Weaver AL, et al. ADHD and learning disabilities in former late preterm infants: a population-based birth cohort. *Pediatrics*. 2013;132(3):e630-6.
424. 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.
425. Halmoy A, Klungsoyr K, Skjaerven R, Haavik J. Pre- and perinatal risk factors in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*. 2012;71(5):474-81.
426. Daraki V, Roumeliotaki T, Koutra K, Georgiou V, Kampouri M, Kyriklaki A, et al. Effect of parental obesity and gestational diabetes on child neuropsychological and behavioral

- development at 4 years of age: the Rhea mother-child cohort, Crete, Greece. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2017;26(6):703-14.
427. 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):1235-44.
428. Mann JR, McDermott S. Are maternal genitourinary infection and pre-eclampsia associated with ADHD in school-aged children? *J Atten Disord*. 2011;15(8):667-73.
429. Golmirzaei J, Namazi S, Amiri S, Zare S, Rastikerdar N, Hesam AA, et al. Evaluation of attention-deficit hyperactivity disorder risk factors. *Int J Pediatr*. 2013;2013:953103.
430. Bohm 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*. 2017:1087054717690230.
431. Tuovinen S, Eriksson JG, Kajantie E, Raikkonen K. Maternal hypertensive pregnancy disorders and cognitive functioning of the offspring: a systematic review. *J Am Soc Hypertens*. 2014;8(11):832-47 e1.
432. 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*. 2017:1087054717696766.
433. Huang L, Wang Y, Zhang L, Zheng Z, Zhu T, Qu Y, et al. Maternal Smoking and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Offspring: A Meta-analysis. *Pediatrics*. 2018;141(1).
434. Dong T, Hu W, Zhou X, Lin H, Lan L, Hang B, 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.
435. Middaugh LD, Grover TA, Blackwell LA, Zemp JW. Neurochemical and behavioral effects of diet related perinatal folic acid restriction. *Pharmacol Biochem Behav*. 1976;5(2):129-34.
436. 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):249-52.
437. 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.
438. 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.
439. Cornelius MD, Ryan CM, Day NL, Goldschmidt L, Willford JA. Prenatal tobacco effects on neuropsychological outcomes among preadolescents. *J Dev Behav Pediatr*. 2001;22(4):217-25.
440. Hill SY, Lowers L, Locke-Wellman J, Shen SA. Maternal smoking and drinking during pregnancy and the risk for child and adolescent psychiatric disorders. *J Stud Alcohol*. 2000;61(5):661-8.
441. Gronimus R, Ridout D, Sandberg S, Santosh P. Maternal alcohol consumption. *London J Prim Care (Abingdon)*. 2009;2(1):28-35.

442. Linnet KM, Dalsgaard S, Obel C, Wisborg K, Henriksen TB, Rodriguez A, et al. Maternal lifestyle factors in pregnancy risk of attention deficit hyperactivity disorder and associated behaviors: review of the current evidence. *Am J Psychiatry*. 2003;160(6):1028-40.
443. Silva Bdel P, Anselmi L, Schmidt V, Santos IS. [Caffeine consumption during pregnancy and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): a systematic literature review]. *Cad Saude Publica*. 2015;31(4):682-90. Consumo de cafeina durante a gestacao e transtorno de deficit de atencao e hiperatividade (TDAH): uma revisao sistematica da literatura.
444. Bekkhus M, Skjothaug T, Nordhagen R, Borge AI. Intrauterine exposure to caffeine and inattention/overactivity in children. *Acta Paediatr*. 2010;99(6):925-8.
445. Del-Ponte B, Santos IS, Tovo-Rodrigues L, Anselmi L, Munhoz TN, Matijasevich A. Caffeine consumption during pregnancy and ADHD at the age of 11 years: a birth cohort study. *BMJ Open*. 2016;6(12):e012749.
446. Russell AE, Ford T, Russell G. Socioeconomic Associations with ADHD: Findings from a Mediation Analysis. *PLoS One*. 2015;10(6):e0128248.
447. Russell G, Ford T, Rosenberg R, Kelly S. The association of attention deficit hyperactivity disorder with socioeconomic disadvantage: alternative explanations and evidence. *J Child Psychol Psychiatry*. 2014;55(5):436-45.
448. Faraone SV, Mick E. Molecular genetics of attention deficit hyperactivity disorder. *Psychiatr Clin North Am*. 2010;33(1):159-80.
449. Li D, Sham PC, Owen MJ, He L. Meta-analysis shows significant association between dopamine system genes and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Hum Mol Genet*. 2006;15(14):2276-84.
450. Schachar R. Genetics of Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD): Recent Updates and Future Prospects. *Curr Dev Disord Rep* 2014;1:41-9.
451. Chen W, Zhou K, Sham P, Franke B, Kuntsi J, Campbell D, et al. DSM-IV combined type ADHD shows familial association with sibling trait scores: a sampling strategy for QTL linkage. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2008;147B(8):1450-60.
452. Ma N, Roberts R, Winefield H, Furber G. The prevalence of psychopathology in siblings of children with mental health problems: a 20-year systematic review. *Child Psychiatry Hum Dev*. 2015;46(1):130-49.
453. Larsson JO, Larsson H, Lichtenstein P. Genetic and environmental contributions to stability and change of ADHD symptoms between 8 and 13 years of age: a longitudinal twin study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2004;43(10):1267-75.
454. Levy F, Hay DA, McStephen M, Wood C, Waldman I. Attention-deficit hyperactivity disorder: a category or a continuum? Genetic analysis of a large-scale twin study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1997;36(6):737-44.
455. Bolea-Alamanac B, Nutt DJ, Adamou M, Asherson P, Bazire S, Coghill D, et al. Evidence-based guidelines for the pharmacological management of attention deficit hyperactivity disorder: update on recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol*. 2014 Mar;28(3):179-203.
456. Subcommittee on Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder, Steering Committee on Quality Improvement and Management, Wolraich M, Brown L, Brown RT, DuPaul G, et al. ADHD: clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents. *Pediatrics* [Internet].128(5):1007-22. Disponible au <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4500647/pdf/nihms701937.pdf>.

457. Attention deficit hyperactivity disorder [Internet]. Singapore: Ministry of Health, Singapore; 2014 May. Disponible au: [https://www.moh.gov.sg/content/dam/moh\\_web/HPP/Doctors/cpg\\_medical/current/2014/adhd/ADHD%20CPG\\_Booklet.pdf](https://www.moh.gov.sg/content/dam/moh_web/HPP/Doctors/cpg_medical/current/2014/adhd/ADHD%20CPG_Booklet.pdf).
458. Holden SE J-JS, 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.
459. Scheffler RM, Brown TT, Fulton BD, Hinshaw SP, Levine P, Stone S. Positive association between attention-deficit/ hyperactivity disorder medication use and academic achievement during elementary school. *Pediatrics*. 2009;123(5):1273-9.
460. Matza LS, Stoeckl MN, Shorr JM, Johnston JA. Impact of atomoxetine on health-related quality of life and functional status in patients with ADHD. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2006;6(4):379-90.
461. Thapar A, Cooper M. Attention deficit hyperactivity disorder. *Lancet*. 2016;387(10024):1240-50.
462. Keen D, Hadjikhouri D. ADHD in children and adolescents. *Clin Evid* [Internet]. 2011 ;02(312): Disponible au: <http://clinicalevidence.bmj.com/ceweb/conditions/chd/0312/0312-get.pdf>.
463. Pliszka S, Issues AWGoQ. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2007;46(7):894-921.
464. Shier AC, Reichenbacher T, Ghuman HS, Ghuman JK. Pharmacological treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: clinical strategies. *J Cent Nerv Syst Dis*. 2013;5:1-17.
465. e-CPS [Internet]. 2009. Ottawa: Canadian Pharmacists Association [cited 2010 Jun 2]. Disponible au :<https://www.e-therapeutics.ca>.
466. Budur K, Mathews M, Adetunji B, Mathews M, Mahmud J. Non-stimulant treatment for attention deficit hyperactivity disorder. *Psychiatry (Edgmont)*. 2005;2(7):44-8.
467. Swanson JM, Flockhart DA, Udre D, Cantwell DP, Connor DF, Williams L. Clonidine in the treatment of ADHD: questions about safety and efficacy [letter to the editor]. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 5:301–304, 1995a.
468. Ming X, Mulvey M, Mohanty S, Patel V. Safety and efficacy of clonidine and clonidine extended-release in the treatment of children and adolescents with attention deficit and hyperactivity disorders. *Adolesc Health Med Ther*. 2011;2:105-12.
469. Boukhris T, Sheehy O, Mottron L, Berard A. Antidepressant Use During Pregnancy and the Risk of Autism Spectrum Disorder in Children. *JAMA Pediatr*. 2016;170(2):117-24.
470. Boukhris T, Berard A. Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Use during Pregnancy and the Risk of Autism Spectrum Disorders: A Review. *J Pediatr Genet*. 2015;4(2):84-93.
471. Kobayashi T, Matsuyama T, Takeuchi M, Ito S. Autism spectrum disorder and prenatal exposure to selective serotonin reuptake inhibitors: A systematic review and meta-analysis. *Reprod Toxicol*. 2016;65:170-8.
472. Kaplan YC, Keskin-Arslan E, Acar S, Sozmen K. Prenatal selective serotonin reuptake inhibitor use and the risk of autism spectrum disorder in children: A systematic review and meta-analysis. *Reprod Toxicol*. 2016;66:31-43.

473. Rai D, Lee BK, Dalman C, Newschaffer C, Lewis G, Magnusson C. Antidepressants during pregnancy and autism in offspring: population based cohort study. *BMJ*. 2017;358:j2811.
474. Brown HK, Ray JG, Wilton AS, Lunskey Y, Gomes T, Vigod SN. Association Between Serotonergic Antidepressant Use During Pregnancy and Autism Spectrum Disorder in Children. *JAMA*. 2017;317(15):1544-52.
475. Viktorin A, Uher R, Reichenberg A, Levine SZ, Sandin S. Autism risk following antidepressant medication during pregnancy. *Psychol Med*. 2017;47(16):2787-96.
476. Mezzacappa A, Lasica PA, Gianfagna F, Cazas O, Hardy P, Falissard B, et al. Risk for Autism Spectrum Disorders According to Period of Prenatal Antidepressant Exposure: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatr*. 2017;171(6):555-63.
477. Brown HK, Hussain-Shamsy N, Lunskey Y, Dennis CE, Vigod SN. The Association Between Antenatal Exposure to Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Autism: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Psychiatry*. 2017;78(1):e48-e58.
478. Kaplan YC, Keskin-Arslan E, Acar S, Sozmen K. Maternal SSRI discontinuation, use, psychiatric disorder and the risk of autism in children: a meta-analysis of cohort studies. *Br J Clin Pharmacol*. 2017;83(12):2798-806.
479. Andalib S, Emamhadi MR, Yousefzadeh-Chabok S, Shakouri SK, Hoiland-Carlsen PF, Vafae MS, et al. Maternal SSRI exposure increases the risk of autistic offspring: A meta-analysis and systematic review. *Eur Psychiatry*. 2017;45:161-6.
480. Zhou XH, Li YJ, Ou JJ, Li YM. Association between maternal antidepressant use during pregnancy and autism spectrum disorder: an updated meta-analysis. *Mol Autism*. 2018;9:21.
481. Morales DR, Slattery J, Evans S, Kurz X. Antidepressant use during pregnancy and risk of autism spectrum disorder and attention deficit hyperactivity disorder: systematic review of observational studies and methodological considerations. *BMC Med*. 2018;16(1):6.
482. Man KKC, Chan EW, Ip P, Coghill D, Simonoff E, Chan PKL, et al. Prenatal antidepressant use and risk of attention-deficit/hyperactivity disorder in offspring: population based cohort study. *BMJ*. 2017;357:j2350.
483. Boukhris T, Sheehy O, Berard A. Antidepressant Use in Pregnancy and the Risk of Attention Deficit with or without Hyperactivity Disorder in Children. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2017;31(4):363-73.
484. Man KKC, Chan EW, Ip P, Coghill D, Simonoff E, Chan PKL, et al. Prenatal antidepressant exposure and the risk of attention-deficit hyperactivity disorder in children: A systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*. 2018;86:1-11.
485. 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*. 2017.
486. Uguz F. Maternal Antidepressant Use During Pregnancy and the Risk of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Children: A Systematic Review of the Current Literature. *J Clin Psychopharmacol*. 2018;38(3):254-9.
487. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gotzsche PC, Ioannidis JP, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ*. 2009;339:b2700.
488. da Costa Santos CM, de Mattos Pimenta CA, Nobre MR. The PICO strategy for the research question construction and evidence search. *Rev Lat Am Enfermagem*. 2007;15(3):508-11.

489. Downs SH, Black N. The feasibility of creating a checklist for the assessment of the methodological quality both of randomised and non-randomised studies of health care interventions. *J Epidemiol Community Health*. 1998;52(6):377-84. Epub 1998/10/09.
490. Trac MH, McArthur E, Jandoc R, Dixon SN, Nash DM, Hackam DG, et al. Macrolide antibiotics and the risk of ventricular arrhythmia in older adults. *CMAJ*. 2016;188(7):E120-9. Epub 2016/02/24.
491. Riley RD, Higgins JP, Deeks JJ. Interpretation of random effects meta-analyses. *BMJ*. 2011;342:d549.
492. Vandenbroucke JP, Pearce N. Case-control studies: basic concepts. *Int J Epidemiol*. 2012;41(5):1480-9.
493. Nakhai-Pour HR, Broy P, Berard A. Use of antidepressants during pregnancy and the risk of spontaneous abortion. *CMAJ*. 2010;182(10):1031-7.
494. 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.
495. 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.
496. 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.
497. 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.
498. Régie de l'assurance maladie du Québec. Rapport annuel de gestion 2016-17. Disponible au: <http://www.ramq.gouv.qc.ca/SiteCollectionDocuments/citoyens/fr/rapports/rappann1617.pdf>
499. 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.
500. Levy AR, Mayo NE, Grimard G. Rates of transcervical and pertrochanteric hip fractures in the province of Quebec, Canada, 1981-1992. *Am J Epidemiol*. 1995;142(4):428-36.
501. Vilain A OS, 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.
502. Rapin I. Autistic children: diagnosis and clinical features. *Pediatrics*. 1991;87(5 Pt 2):751-60.
503. 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.
504. 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.
505. 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.
506. Kratochvil CJ. New ADHD treatment options on the horizon. *Advanced Studies in Medicine*



2002;2:915-8.

507. Swanson JM FD, Udre D, et al. Clonidine in the treatment of ADHD: questions about safety and efficacy. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 1995;5:301-4. .

508. CADDRA. (2017). Guide de CADDRA pour les traitements pharmacologiques du TDAH au Québec – 2017. Récupéré de : Guide de CADDRA pour les traitements pharmacologiques du TDAH au Québec - 2017.

509. (CADDRA): Canadian ADHD Practice Guidelines TE, Toronto ON; CADDRA, 2011. Disponible au : <https://www.caddra.ca/guidelines-free-copy/>.

510. Austin PC, Anderson GM, Cigsar C, Gruneir A. Comparing the cohort design and the nested case-control design in the presence of both time-invariant and time-dependent treatment and competing risks: bias and precision. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2012;21(7):714-24.

511. Essebag V, Platt RW, Abrahamowicz M, Pilote L. Comparison of nested case-control and survival analysis methodologies for analysis of time-dependent exposure. *BMC Med Res Methodol.* 2005;5(1):5.

512. Hugo Lagercrantz, M. A. Hanson, Laura R. Ment , Donald M. Peebles. *The Newborn brain: neuroscience and clinical applications.* Second Edition<sup>e</sup> éd. New York 2010.

513. Greenberg DA, Hodge SE, Sowinski J, Nicoll D. Excess of twins among affected sibling pairs with autism: implications for the etiology of autism. *Am J Hum Genet.* 2001;69(5):1062-7.

514. Betancur C, Leboyer M, Gillberg C. Increased rate of twins among affected sibling pairs with autism. *Am J Hum Genet.* 2002;70(5):1381-3.

515. Meldrum SJ, Strunk T, Currie A, Prescott SL, Simmer K, Whitehouse AJ. Autism spectrum disorder in children born preterm-role of exposure to perinatal inflammation. *Front Neurosci.* 2013;7:123.

516. Verhaeghe L, Dereu M, Warreyn P, De Groote I, Vanhaesebrouck P, Roeyers H. Extremely Preterm Born Children at Very High Risk for Developing Autism Spectrum Disorder. *Child Psychiatry Hum Dev.* 2016;47(5):729-39.

517. 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.

518. Giedd, J. N. (1997). Normal Development. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America*, 6(2), 265-282.

519. Stoner R, Chow ML, Boyle MP, Sunkin SM, Mouton PR, Roy S, et al. Patches of disorganization in the neocortex of children with autism. *N Engl J Med.* 2014;370(13):1209-19.

520. Davis KA, Sudlow CL, Hotopf M. Can mental health diagnoses in administrative data be used for research? A systematic review of the accuracy of routinely collected diagnoses. *BMC Psychiatry.* 2016;16:263.

521. De Jong van den Berg LT, Feenstra N, Sorensen HT, Cornel MC. Improvement of drug exposure data in a registration of congenital anomalies. Pilot-study: pharmacist and mother as sources for drug exposure data during pregnancy. EuroMAP Group. European Medicine and Pregnancy Group. *Teratology.* 1999;60(1):33-6.

522. Huang H, Coleman S, Bridge JA, Yonkers K, Katon W. A meta-analysis of the relationship between antidepressant use in pregnancy and the risk of preterm birth and low birth weight. *Gen Hosp Psychiatry.* 2014;36(1):13-8.

523. Annesi I, Moreau T, Lellouch J. Efficiency of the logistic regression and Cox proportional hazards models in longitudinal studies. *Stat Med.* 1989;8(12):1515-21.

524. D.G. Kleinbaum and M. Klein, *Survival Analysis: A Self-Learning Text*, Third Edition, *Statistics for Biology and Health*, DOI 10.1007/978-1-4419-6646-9\_4, Springer Science+Business Media, LLC 2012.
525. Burke JP, Jain A, Yang W, Kelly JP, Kaiser M, Becker L, et al. Does a claims diagnosis of autism mean a true case? *Autism*. 2014;18(3):321-30.
526. Lord SJ, Gebiski VJ, Keech AC. Multiple analyses in clinical trials: sound science or data dredging? *Med J Aust*. 2004;181(8):452-4.
527. Benjamini Y, Hochberg Y. Controlling the false discovery rate: a practical and powerful approach to multiple testing. *J R Stat Soc Ser B* 1995;57:289e300.
528. Gordi T, Khamis H. Simple solution to a common statistical problem: interpreting multiple tests. *Clin Ther*. 2004;26(5):780-6.
529. Abdi H. Bonferroni and Sidak corrections for multiple comparisons. In: Salkind N, editor. *Encyclopedia of measurement and statistics*. Thousand Oaks, CA: Sage; 2007:103e7.
530. Glickman ME, Rao SR, Schultz MR. False discovery rate control is a recommended alternative to Bonferroni-type adjustments in health studies. *J Clin Epidemiol*. 2014;67(8):850-7.
531. Booth KVP. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) in Children Born Preterm and With Poor Fetal Growth. *NeoReviews*. 2016;17(4).
532. Allotey J, Zamora J, Cheong-See F, Kalidindi M, Arroyo-Manzano D, Asztalos E, et al. Cognitive, motor, behavioural and academic performances of children born preterm: a meta-analysis and systematic review involving 64 061 children. *BJOG*. 2018;125(1):16-25.
533. Davis NO, Kollins SH. Treatment for co-occurring attention deficit/hyperactivity disorder and autism spectrum disorder. *Neurotherapeutics*. 2012;9(3):518-30.
534. Takeda T, Stotesbery K, Power T, Ambrosini PJ, Berrettini W, Hakonarson H, et al. Parental ADHD status and its association with proband ADHD subtype and severity. *J Pediatr*. 2010;157(6):995-1000 e1.
535. Efron D, Furley K, Gulenc A, Sciberras E. Maternal ADHD symptoms, child ADHD symptoms and broader child outcomes. *Arch Dis Child*. 2018.
536. Agha SS, Zammit S, Thapar A, Langley K. Are parental ADHD problems associated with a more severe clinical presentation and greater family adversity in children with ADHD? *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2013;22(6):369-77.
537. Riffenburgh RH. *Statistics in Medicine Third Edition*° éd: Academic Press; 2012. p. 535-49.
538. Bewick V, Cheek L, Ball J. Statistics review 12: survival analysis. *Crit Care*. 2004;8(5):389-94.
539. Gentile S. Untreated depression during pregnancy: Short- and long-term effects in offspring. A systematic review. *Neuroscience*. 2017;342:154-66.
540. Molenaar NM, Kamperman AM, Boyce P, Bergink V. Guidelines on treatment of perinatal depression with antidepressants: An international review. *Aust N Z J Psychiatry*. 2018;52(4):320-7.
541. van Ravesteyn LM, Lambregtse-van den Berg MP, Hoogendijk WJ, Kamperman AM. Interventions to treat mental disorders during pregnancy: A systematic review and multiple treatment meta-analysis. *PLoS One*. 2017;12(3):e0173397.
542. Graham R, Mancher M, Wolman DM, et al. (2011) *Clinical Practice Guidelines We Can Trust*. Washington, DC: National Academies Press.

543. MacQueen GM, Frey BN, Ismail Z, Jaworska N, Steiner M, Lieshout RJ, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 6. Special Populations: Youth, Women, and the Elderly. *Can J Psychiatry*. 2016;61(9):588-603.
544. Huybrechts KF, Sanghani RS, Avorn J, Urato AC. Preterm birth and antidepressant medication use during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2014;9(3):e92778.
545. Zakiyah N, Ter Heijne LF, Bos JH, Hak E, Postma MJ, Schuiling-Veninga CCM. Antidepressant use during pregnancy and the risk of developing gestational hypertension: a retrospective cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2018;18(1):187.
546. Avalos LA, Chen H, Li DK. Antidepressant medication use, depression, and the risk of preeclampsia. *CNS Spectr*. 2015;20(1):39-47.
547. Merten EC, Cwik JC, Margraf J, Schneider S. Overdiagnosis of mental disorders in children and adolescents (in developed countries). *Child Adolesc Psychiatry Ment Health*. 2017;11:5. Epub 2017/01/21.
548. Gaspar P, Cases O, Maroteaux L. The developmental role of serotonin: news from mouse molecular genetics. *Nat Rev Neurosci*. 2003;4(12):1002-12.
549. Whitaker-Azmitia PM. Serotonin and brain development: role in human developmental diseases. *Brain Res Bull*. 2001;56(5):479-85.
550. Homberg JR, Schubert D, Gaspar P. New perspectives on the neurodevelopmental effects of SSRIs. *Trends Pharmacol Sci*. 2010;31(2):60-5.
551. Ansorge MS, Zhou M, Lira A, Hen R, Gingrich JA. Early-life blockade of the 5-HT transporter alters emotional behavior in adult mice. *Science*. 2004;306(5697):879-81.
552. Oberlander TF, Gingrich JA, Ansorge MS. Sustained neurobehavioral effects of exposure to SSRI antidepressants during development: molecular to clinical evidence. *Clin Pharmacol Ther*. 2009;86(6):672-7.
553. Hanley HG, Stahl SM, Freedman DX. Hyperserotonemia and amine metabolites in autistic and retarded children. *Arch Gen Psychiatry*. 1977;34(5):521-31.
554. Buitelaar JK, Willemsen-Swinkels SH. Autism: current theories regarding its pathogenesis and implications for rational pharmacotherapy. *Paediatr Drugs*. 2000;2(1):67-81.
555. Croonenberghs J, Verkerk R, Scharpe S, Deboutte D, Maes M. Serotonergic disturbances in autistic disorder: L-5-hydroxytryptophan administration to autistic youngsters increases the blood concentrations of serotonin in patients but not in controls. *Life Sci*. 2005;76(19):2171-83.
556. Marazziti D, Muratori F, Cesari A, Masala I, Baroni S, Giannaccini G, et al. Increased density of the platelet serotonin transporter in autism. *Pharmacopsychiatry*. 2000;33(5):165-8.
557. Cook EH, Leventhal BL. The serotonin system in autism. *Curr Opin Pediatr*. 1996;8(4):348-54.
558. Anderson GM. Monoamines in autism: an update of neurochemical research on a pervasive developmental disorder. *Med Biol*. 1987;65(2-3):67-74.
559. Hranilovic D, Bujas-Petkovic Z, Vragovic R, Vuk T, Hock K, Jernej B. Hyperserotonemia in adults with autistic disorder. *J Autism Dev Disord*. 2007;37(10):1934-40.
560. Whitaker-Azmitia PM. Behavioral and cellular consequences of increasing serotonergic activity during brain development: a role in autism? *Int J Dev Neurosci*. 2005;23(1):75-83.

561. Potter AS, Newhouse PA, Bucci DJ. Central nicotinic cholinergic systems: a role in the cognitive dysfunction in attention-deficit/hyperactivity disorder? *Behav Brain Res.* 2006;175(2):201-11.
562. Weiss S, Tzavara ET, Davis RJ, Nomikos GG, Michael McIntosh J, Giros B, et al. Functional alterations of nicotinic neurotransmission in dopamine transporter knock-out mice. *Neuropharmacology.* 2007;52(7):1496-508.
563. Sigurdardottir HL, Kranz GS, Rami-Mark C, James GM, Vanicek T, Gryglewski G, et al. Effects of norepinephrine transporter gene variants on NET binding in ADHD and healthy controls investigated by PET. *Hum Brain Mapp.* 2016;37(3):884-95.
564. Quist JF, Kennedy JL. Genetics of childhood disorders: XXIII. ADHD, Part 7: The serotonin system. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2001;40(2):253-6.
565. Kleinbaum DG, Morgenstern H, Kupper LL. Selection bias in epidemiologic studies. *Am J Epidemiol.* 1981;113(4):452-63.
566. Grimes DA, Schulz KF. Bias and causal associations in observational research. *Lancet.* 2002;359(9302):248-52.
567. Cszimadi 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.
568. Rothman KJ, Greenland S, Lash TL. Validity in epidemiologic studies. In: Rothman KJ, Greenland S, Lash TL, eds. *Modern Epidemiology.* 3rd ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2008:128–147.
569. Agrawal S, Rao SC, Bulsara MK, Patole SK. Prevalence of Autism Spectrum Disorder in Preterm Infants: A Meta-analysis. *Pediatrics.* 2018;142(3).
570. Limperopoulos C. Autism spectrum disorders in survivors of extreme prematurity. *Clin Perinatol.* 2009;36(4):791-805, vi.
571. Erdei C, Dammann O. The Perfect Storm: Preterm Birth, Neurodevelopmental Mechanisms, and Autism Causation. *Perspect Biol Med.* 2014;57(4):470-81.
572. Jurek AM, Greenland S, Maldonado G, Church TR. Proper interpretation of non-differential misclassification effects: expectations vs observations. *Int J Epidemiol.* 2005;34(3):680-7.
573. Dodds L, Spencer A, Shea S, Fell D, Armson BA, Allen AC, et al. Validity of autism diagnoses using administrative health data. *Chronic Dis Can.* 2009;29(3):102-7.
574. Shelton JF, Geraghty EM, Tancredi DJ, Delwiche LD, Schmidt RJ, Ritz B, et al. Neurodevelopmental disorders and prenatal residential proximity to agricultural pesticides: the CHARGE study. *Environ Health Perspect.* 2014;122(10):1103-9.
575. Sagiv SK, Harris MH, Gunier RB, Kogut KR, Harley KG, Deardorff J, et al. Prenatal Organophosphate Pesticide Exposure and Traits Related to Autism Spectrum Disorders in a Population Living in Proximity to Agriculture. *Environ Health Perspect.* 2018;126(4):047012.
576. Yu CJ, Du JC, Chiou HC, Chung MY, Yang W, Chen YS, et al. Increased risk of attention-deficit/hyperactivity disorder associated with exposure to organophosphate pesticide in Taiwanese children. *Andrology.* 2016;4(4):695-705.
577. Wagner-Schuman M, Richardson JR, Auinger P, Braun JM, Lanphear BP, Epstein JN, et al. Association of pyrethroid pesticide exposure with attention-deficit/hyperactivity disorder in a nationally representative sample of U.S. children. *Environ Health.* 2015;14:44.

578. Fiest KM, Jette N, Quan H, St Germaine-Smith C, Metcalfe A, Patten SB, et al. Systematic review and assessment of validated case definitions for depression in administrative data. *BMC Psychiatry*. 2014;14:289.
579. Wong J, Motulsky A, Egualé T, Buckeridge DL, Abrahamowicz M, Tamblyn R. Treatment Indications for Antidepressants Prescribed in Primary Care in Quebec, Canada, 2006-2015. *JAMA*. 2016;315(20):2230-2.
580. Brookhart MA, Schneeweiss S, Rothman KJ, Glynn RJ, Avorn J, Sturmer T. Variable selection for propensity score models. *Am J Epidemiol*. 2006;163(12):1149-56.
581. Wichman CL, Stern TA. Diagnosing and Treating Depression During Pregnancy. *Prim Care Companion CNS Disord*. 2015;17(2).
582. Frisell T, Oberg S, Kuja-Halkola R, Sjolander A. Sibling comparison designs: bias from non-shared confounders and measurement error. *Epidemiology*. 2012;23(5):713-20.
583. D'Onofrio BM, Lahey BB, Turkheimer E, Lichtenstein P. Critical need for family-based, quasi-experimental designs in integrating genetic and social science research. *Am J Public Health*. 2013;103 Suppl 1:S46-55.
584. Lundh A, Lexchin J, Mintzes B, Schroll JB, Bero L. Industry sponsorship and research outcome: systematic review with meta-analysis. *Intensive Care Med*. 2018;44(10):1603-12.
585. Fombonne E. Epidemiology of pervasive developmental disorders. *Pediatr Res*. 2009;65(6):591-8.
586. Dworzynski K, Ronald A, Bolton P, Hapke F. How different are girls and boys above and below the diagnostic threshold for autism spectrum disorders? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2012;51(8):788-97.
587. Russell G, Steer C, Golding J. Social and demographic factors that influence the diagnosis of autistic spectrum disorders. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2011;46(12):1283-93.
588. Loomes R, Hull L, Mandy WPL. What Is the Male-to-Female Ratio in Autism Spectrum Disorder? A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2017;56(6):466-74.
589. Bracken MB. Why animal studies are often poor predictors of human reactions to exposure. *J R Soc Med*. 2009;102(3):120-2.
590. Gardarsdottir H, Heerdink ER, van Dijk L, Egberts AC. Indications for antidepressant drug prescribing in general practice in the Netherlands. *J Affect Disord*. 2007;98(1-2):109-15. Epub 2006/09/08.
591. Wong J, Motulsky A, Abrahamowicz M, Egualé T, Buckeridge DL, Tamblyn R. Off-label indications for antidepressants in primary care: descriptive study of prescriptions from an indication based electronic prescribing system. *BMJ*. 2017;356:j603. Epub 2017/02/24.
592. Jc N. The use of antipsychotics drugs in the treatment of depression. New York: PMA Publishing Corp;1987.
593. Wang P, Si T. Use of antipsychotics in the treatment of depressive disorders. *Shanghai Arch Psychiatry*. 2013;25(3):134-40.
594. Melartin TK, Rytsala HJ, Leskela US, Lestela-Mielonen PS, Sokero TP, Isometsa ET. Severity and comorbidity predict episode duration and recurrence of DSM-IV major depressive disorder. *J Clin Psychiatry*. 2004;65: 810–819.
595. Ritvo ER, Jorde LB, Mason-Brothers A, Freeman BJ, Pingree C, Jones MB, et al. The UCLA-University of Utah epidemiologic survey of autism: recurrence risk estimates and genetic counseling. *Am J Psychiatry*. 1989;146(8):1032-6.

596. Davidovitch M, Koren G, Fund N, Shrem M, Porath A. Challenges in defining the rates of ADHD diagnosis and treatment: trends over the last decade. *BMC Pediatr.* 2017;17(1):218.
597. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Portrait de l'usage des médicaments spécifiques au trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH) chez les Québécois de 25 ans et moins. Rapport rédigé par Mélanie Turgeon, Québec, Qc : INESSS; 80p.
598. Garfield CF, Dorsey ER, Zhu S, Huskamp HA, Conti R, Dusetzina SB, et al. Trends in attention deficit hyperactivity disorder ambulatory diagnosis and medical treatment in the United States, 2000-2010. *Acad Pediatr.* 2012;12(2):110-6.
599. Subcommittee on Attention-Deficit/Hyperactivity D, Steering Committee on Quality I, Management, Wolraich M, Brown L, Brown RT, et al. ADHD: clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents. *Pediatrics.* 2011;128(5):1007-22.
600. Holmskov M, Storebo OJ, Moreira-Maia CR, Ramstad E, Magnusson FL, Krogh HB, et al. Gastrointestinal adverse events during methylphenidate treatment of children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder: A systematic review with meta-analysis and Trial Sequential Analysis of randomised clinical trials. *PLoS One.* 2017;12(6):e0178187.
601. Quintana H, Cherlin EA, Duesenberg DA, Bangs ME, Ramsey JL, Feldman PD, et al. Transition from methylphenidate or amphetamine to atomoxetine in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder--a preliminary tolerability and efficacy study. *Clin Ther.* 2007;29(6):1168-77.
602. Dowrick C, Frances A. Medicalising unhappiness: new classification of depression risks more patients being put on drug treatment from which they will not benefit. *BMJ.* 2013;347:f7140.

**Annexe 1.** *Regional, and national trends in attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) medication use: a multinational study in the North America, Europe, Asia and Oceania regions.*  
*Accepté à LANCET Psychiatry (Juillet 2018).*

Sudha R Raman<sup>1\*</sup>, Kenneth KC Man<sup>2-6\*</sup>, Patrick Ip<sup>2</sup>, Shahram Bahmanyar<sup>7</sup>, Anick Berard<sup>8</sup>, Scott Bilder<sup>9</sup>, **Takoua Boukhris**<sup>8</sup>, Greta Bushnell<sup>10</sup>, Stephen Crystal<sup>9</sup>, Kari Furu,<sup>11</sup> Yea-Huei KaoYang<sup>12</sup>, Øystein Karlstad<sup>11</sup>, Helle Kieler<sup>7</sup>, Kiyoshi Kubota<sup>13</sup>, Edward Chia-Cheng Lai<sup>12</sup>, Jaana E Martikainen<sup>14</sup>, Géric Maura<sup>15</sup>, Nicholas Moore<sup>16</sup>, Dolores Montero<sup>17</sup>, Hidefumi Nakamura<sup>18</sup>, Anke Neumann<sup>15</sup>, Virginia Pate<sup>10</sup>, Anton Pottegård<sup>19</sup>, Nicole L Pratt<sup>20</sup>, Elizabeth E Roughead<sup>20</sup>, Alicia Segrave<sup>21</sup>, Chris Raymond<sup>21</sup>, Diego Macias Saint-Gerons<sup>17</sup>, Til Stürmer<sup>10</sup>, Chien-Chou Su<sup>12</sup>, Helga Zoega<sup>22,23</sup>, Miriam CJM Sturkenbroom<sup>5,24</sup>, Esther W Chan<sup>6</sup>, David Coghill<sup>25,26</sup>, Ian CK Wong<sup>2,3,6</sup>

<sup>1</sup>Department of Population Health Sciences, Duke University School of Medicine, Durham, North Carolina, United States.

<sup>2</sup>Department of Paediatrics and Adolescent Medicine, Li Ka Shing Faculty of Medicine, The University of Hong Kong, Hong Kong.

<sup>3</sup>Research Department of Policy and Practice, University College London School of Pharmacy, London, United Kingdom.

<sup>4</sup>Department of Medical Informatics, Erasmus University Medical Center, Rotterdam, the Netherlands.

<sup>5</sup>Department of Social Work and Social Administration, Faculty of Social Science, The University of Hong Kong, Hong Kong.

<sup>6</sup>Centre for Safe Medication Practice and Research, Department of Pharmacology and Pharmacy, Li Ka Shing Faculty of Medicine, The University of Hong Kong, Hong Kong.

<sup>7</sup>Centre for Pharmacoepidemiology, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden.

<sup>8</sup>Faculty of Pharmacy, Université de Montréal, Montréal, Quebec, Canada.

<sup>9</sup>Institute for Health, Health Care Policy and Aging Research, Rutgers University, New Jersey, United States.

<sup>10</sup>Department of Epidemiology, University of North Carolina at Chapel Hill Gillings School of Global Public Health, Chapel Hill, North Carolina, the United States.

<sup>11</sup>Norwegian Institute of Public Health, Oslo, Norway.

<sup>12</sup>School of Pharmacy and Institute of Clinical Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, National Cheng Kung University, Tainan, Taiwan.

<sup>13</sup>NPO Drug Safety Research Unit, Tokyo, Japan.

<sup>14</sup>Research Unit, Social Insurance Institution, Helsinki, Finland.

<sup>15</sup>Department of Studies in Public Health, French National Health Insurance (Assurance Maladie/CNAMTS-TS), 75 986 Paris Cedex20, France

<sup>16</sup>Department of Medical Pharmacology, CHU de Bordeaux, Université de Bordeaux, Bordeaux, France

<sup>17</sup>Spanish Agency for Medicines and Medical Devices (AEMPS), Madrid, Spain.

<sup>18</sup>National Center for Child Health and Development, Tokyo.

<sup>19</sup>Clinical Pharmacology and Pharmacy, University of Southern Denmark, Odense, Denmark.

<sup>20</sup>Quality Use of Medicines and Pharmacy Research Centre, Sansom Institute, School of Pharmacy and Medical Sciences, University of South Australia, Adelaide, Australia.

<sup>21</sup>Technology Assessment and Access Division, Australian Government Department of Health, Australia

<sup>22</sup> Centre of Public Health Sciences, Faculty of Medicine, University of Iceland, Reykjavik, Iceland.

<sup>23</sup> Centre for Big Data Research in Health, Faculty of Medicine, University of New South Wales, Sydney, Australia

<sup>24</sup>Julius Global Health, University Medical Center Utrecht, Utrecht, the Netherlands.



<sup>25</sup> Departments of Paediatrics and Psychiatry, Faculty of Medicine, Dentistry and Health Sciences, University of Melbourne, Melbourne, Australia

<sup>26</sup> Division of Neuroscience, Medical Research Institute, University of Dundee, Dundee, United Kingdom

\*Co-first author

**Address for correspondence:** Professor Ian CK Wong,

Centre for Safe Medication Practice and Research, Department of Pharmacology and Pharmacy, Li Ka Shing Faculty of Medicine, The University of Hong Kong, Hong Kong

Email: [wongick@hku.hk](mailto:wongick@hku.hk)

Telephone: (+852) 3917 9024

## **Abstract**

**Background:** The use of medications to treat attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD) has increased but the prevalence across multiple world regions is not known. Our objective was to determine the regional and national prevalence of ADHD medication use in children and adults, with specific focus on time trends in ADHD medication prevalence.

**Methods:** We conducted an observational study using population-based databases from 14 countries (four in Asia and Oceania (AO), five in Northern Europe (NE), three in Western/Southern Europe (W/SE) and two in North America (NA)). Using a common approach, we estimated annual prevalence of ADHD medication use (per 1000) with 95% confidence intervals (CI) between 2001 to 2015 (dependent on data availability), by country and region and stratified by age and sex. We reported annual absolute and relative percentage changes to describe time trends.

**Findings:** Over 150 million individuals were included. ADHD medication prevalence in 2010 (per 1000 children aged 3-18) varied between 2.7 and 66.9 (AO:2.9 to 15.4, NA:17.6 to 66.9, NE: 7.3 to 41.9, W/SE: 2.7 to 12.6). The prevalence of ADHD medication use among children increased over time in all countries and regions; the average absolute increase per year ranged from 0.2 to 2.6 (per 1000). Among adults over 18 years, prevalence of any ADHD medication use (per 1000) in 2010 varied between 0.03 and 14.8 (AO: 0.03 to 1.6, NA: 13.5 to 14.8, NE:1.1 to 10.6, W/SE: 0.1 to 0.4.). The average absolute increase in ADHD medication prevalence per year ranged from 0.006 to 1.2 (per 1000). Methylphenidate was the most commonly used ADHD medication in most countries.

**Interpretation:** Leveraging a common protocol and data from 14 countries, these results show increases over time in ADHD medication use in multiple regions and support the need for monitoring medication safety and effectiveness among children and adults.

## **Research in context**

### **Evidence before this study**

We searched PubMed for studies published from January 1, 1966, to June 21, 2017, with the following terms: (treatment OR medication) AND (prevalence OR trend OR utilization) AND (attention deficit hyperactivity disorder or ADHD or hyperkinetic disorder). The search yielded 3,832 articles.

We excluded articles that we deemed not relevant on the basis of their titles. We reviewed abstracts of the remaining articles to identify potentially relevant articles and scanned reference lists of relevant articles. The primary criteria was that the study reported ADHD medication prevalence. Most previous studies were from Europe and North America; with a few studies from the Asia and Oceania region in more recent years. However, only studies from Northern European countries, the US and the United Kingdom (UK) investigated the prevalence in adults. Two multi-national studies were identified (in children); one included the five Nordic countries and the other one included four Western and Southern Europe countries and the US.

### **Added value of this study**

To date, this is the largest cross-national comparison of ADHD medication use, leveraging a common protocol and standard definitions, and data from 14 sources about over 150 million individuals to estimate the prevalence and trends of ADHD medication use. These results show large absolute and relative increases in the prevalence over time of ADHD medication use in multiple world regions in both children and adults.

### **Implications of all the available evidence**

Increasing ADHD medication use among both children and adults supports a need for monitoring medication safety and effectiveness in exposed populations, particularly in adults where knowledge about ADHD medication use is more limited.

## Introduction

Attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD) is one of the most common neurodevelopmental disorders in children with worldwide prevalence rates in school-aged children estimated at 5-7%.<sup>1,2</sup> Although ADHD is often perceived as a disorder of childhood and adolescence, there is increasing evidence that symptoms and impairment may persist into adulthood for up to 65% of children with ADHD and that ADHD is present in approximately 2.5% in adults.<sup>3,4</sup> ADHD is associated with a diverse range of adverse health, academic and psychosocial outcomes<sup>5</sup> and is associated with other mental health disorders such as depression, anxiety and substance misuse.<sup>6,7</sup>

Behavioural intervention and drug treatments are frequently used to manage ADHD symptoms and impairments. Guidelines for children from North America, the United Kingdom (UK) and Europe recommend the use of stimulants such as methylphenidate (MPH), and amphetamines, and non-stimulants such as atomoxetine when pharmacologic intervention is considered appropriate for the management of ADHD.<sup>8-12</sup> Compared to children, there are fewer clinical treatment guidelines and fewer medications specifically available for adults.<sup>8,11,12</sup> However, existing guidelines recommend pharmacological treatment as the first-line therapy for ADHD in adults.<sup>8,11,12</sup>

In the past few decades, an increased prevalence of ADHD and increased use of ADHD medications has been observed in several countries,<sup>13-16</sup> raising concerns about possible over-diagnosis and inappropriate prescription of ADHD medications. In this context, in July 2013 the UK National Institute for Health and Care Excellence (NICE) issued a guidance to avoid methylphenidate use in children and young people with moderate ADHD amid concerns about stimulant safety and effectiveness.<sup>17,18</sup>

Estimates of the trends of ADHD medication use over time and across countries are needed to give us insight into whether ADHD medications are being used appropriately. In addition, since most previous studies have focused on children and adolescents, little is known about the use of ADHD medication in adults. Moreover, some studies have focused on medication use among only individuals diagnosed with ADHD<sup>19</sup>, which may underestimate ADHD medication use. Therefore, we aimed to describe the prevalence and trends in prevalence over time of ADHD medication use in children, adolescents and adults, focusing on different age groups, sex and type of ADHD medications across countries in four regions; North America, Asia and Oceania, Western/Southern Europe and Northern Europe.

## **Methods**

### Common protocol approach

We used a common protocol to study the prevalence of ADHD medication use in 15 participating sites from 14 different countries from four regions: Asia and Oceania (Australia, Hong Kong, Japan, Taiwan); North America (Canada and two sites in the United States (US)); Northern Europe (Denmark, Finland, Iceland, Norway, Sweden); Western/Southern Europe (France, United Kingdom, Spain). Each country contributed data from administrative databases for a time period between 1st January 2001 and 31st December 2015 (Table 1).

All of the data sources were generated from the automated capture of patient-level electronic data from either clinical records or administrative claims in a defined population or portion thereof.

Additional details about the databases, source population, health care system, method of medication information capture, coding system used, and other facets of data collection are detailed in Tables 1-3.

### Data collection

In each site, the study population consisted of all individuals who were three years of age or older during the study period (1st January 2001 to 31st December 2015, subject to data availability in each site). Individuals were grouped by age as follows: 3-5 years old (kindergarten/preschool), 6-11 years (primary school), 12-16 years (secondary school), 17-18 years (older adolescent) and 19 or above (adults).

Where possible, the total number of persons in each calendar year served as the denominator to calculate prevalence. Otherwise, for databases with universal coverage, census or population data were used to determine denominator data, defined as the total number of the population of the target age group in the middle (July) or end (December) of that particular year in the individual database (Table 1 and 2). The numerator (ADHD medication use) was ascertained by examining the medication records of all individuals who were available in that year.

### Medication Definition

To identify ADHD medication, we examined WHO Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification codes<sup>20</sup> within records for prescribed medication, dispensed medication or insurance claims for dispensed medication. If medications were not coded using the ATC system in a particular database, drug ingredients were mapped to ATC terminology (Table 2). Data about medications that were available and licensed for the treatment of ADHD in the

specific country were compiled, with a focus on the most common medications used for ADHD (methylphenidate, dexamphetamine, atomoxetine) (Table 3). Exposure was defined as a medication record for an ADHD medication (either prescribed or dispensed) at least once in the relevant study year. We examined ADHD medication use regardless of a confirmed diagnosis of ADHD.

Ethical approval for the use of each data source was obtained by the respective contributing authors.

#### Data analysis

All countries provided aggregate data to the primary authors (SRR/KKCM), who then evaluated the patterns of medication use across the study period, comparing trends over time between the 14 countries. The annual prevalence of each medication was expressed per 1000 persons. Overall annual prevalence, and prevalence by region and country were calculated with the 95% confidence interval (CI) estimated by Poisson method. Regional pooled prevalences with 95% CI were estimated using DerSimonian and Laird's random-effects model<sup>21</sup> to account for heterogeneity among different sites. A linear regression model, assuming a linear trend, was used to test for time trends in the annual prevalence and the absolute changes in prevalence for each year throughout the study period. Relative change in the prevalence per year were evaluated as percentage change for each site. Age specific and sex specific analyses were conducted. Cross-sectional comparisons on the prevalence, type of medications used and sex ratio (annual ratio of males to females of all ages) were made for the year 2010. The statistical significance level was set at  $p < 0.05$ . Statistical Analysis System

(SAS) v9.4 (SAS Inc., USA) and Stata SE version 11 (StataCorp, College Station, TX, USA) were used for data manipulation and analysis.

## **Results**

Data available across all sites covered a total of 154.5 million individuals over the corresponding study period.

### **Prevalence in children and adolescents**

The overall pooled prevalence of ADHD medication use in children and adolescents across all regions was 19.5 per 1000 (95%CI 7.6 to 31.3) (Figure 2). For children ages three to 18, considerable national variation was evident in the prevalence of any ADHD medication use over the study period ranging from a low of 2.7 per 1000 in year 2010 (France) to a high of 66.9 per 1000 in 2010 (US Medicaid) (Figure 1-2). Regional prevalence was highest in North America with the pooled prevalence of 44.8 (95%CI 28.6 to 61.0), followed by Northern Europe (19.5; 95%CI 14.7 to 24.4). Lower prevalence was observed in the Asia and Oceania and Western/Southern Europe with prevalence of 9.5 (95%CI 3.5 to 15.6) and 7.0 (95%CI 3.1 to 11.0) respectively.

The prevalence of ADHD medication use among children increased over time in all countries and regions; the average absolute increase per year ranged from 0.2 to 2.6 (0.6 to 1.7 in Asia and Oceania, 1.3 to 2.4 in North America, 0.8 to 2.6 in Northern Europe, 0.2 to 1.4 in Western/Southern Europe)(Table 4). The magnitude of the annual relative increase also varied (Table 5). The average relative percentage change per year in North America was highest (10.3% per year between years 2001 to 2014) followed by Asia and Oceania (11.4% per year between years 2001 to 2015), Northern Europe (15.1% per year between years 2001



to 2013) and Western/Southern Europe (9.0% per year between years 2001 to 2014). The average relative percentage increase across all countries was 13.0% per year between years 2001 to 2015. By country, Canada had the highest average yearly increase with average percentage increases of 45.1% per year (2001 to 2009). Hong Kong and Finland ranked second and third, with an increase in prevalence from 24.2% (2001 to 2015) and 22.4% per year (2005 to 2012) respectively. The lowest average increase per year among all countries was observed in Taiwan and the two US data sources with average increase of 3.2% (2002 to 2010) in Taiwan, 3.2% in US Medicaid (2001 to 2010) and 2.8% (2001 to 2014) in US MarketScan) (Table 5).

The age group with the highest annual prevalence of ADHD medication use was age 6-11 in Asia-Pacific region, US Medicaid and Finland, and age 12-16 in the rest of the sites. The trend over time in ADHD prevalence in each age group was similar to the overall pattern in children (eFigure 1 to 4).

### **Prevalence in adults**

The overall pooled prevalence of ADHD medication use in adults was 3.9 per 1000 (95%CI 3.1 to 4.7) (Figure 3). The national prevalence of any ADHD medication use for adults over the study period shows the prevalence ranging from as low as 0.03 per 1000 in year 2010 (Japan) to a high of 14.8 per 1000 in 2010 (US MarketScan) (Figure 4). Regional prevalence was highest in the North America with the prevalence of 14.2 (95%CI 12.9 to 15.4), followed by Northern Europe (4.7; 95%CI 3.1 to 6.2). Lower prevalence was observed in the Asia and Oceania and Western/Southern Europe with prevalence of 0.5 (95%CI 0.04 to 1.0) and 0.3 (95%CI 0.1 to 0.4) respectively. The prevalence of ADHD medication use in

adults increased in all countries over time in all regions; the average absolute increase per year ranged from 0.006 to 1.2 (0.006 to 0.2 in Asia and Oceania, 0.9 to 1.2 in North America, 0.1 to 1.0 in Northern Europe and 0.02 to 0.07 in Western/Southern Europe) (Table 6). The average yearly percentage increase across all countries is 18.9% with the highest average yearly percentage increase in ADHD medication use was observed in the Asia and Oceania region (25.1% per year from 2001 to 2015) followed by Northern Europe (18.8% per year from 2001 to 2013) and Western/Southern Europe (17.0% per year from 2001 to 2014). Both the US data sources had the relatively low average yearly increase with a rate of 13.0% per year (11.7% and 14.3% per year in US MarketScan from 2001 to 2014 and US Medicaid from 2001 to 2010 respectively). In contrast with the low absolute prevalence of ADHD medication use, the annual rate of increase was highest in Japan, with an average increase of 75.9% per year (2010 to 2015). Denmark and Sweden followed with an average relative annual prevalence increase of 28.8% (2001 to 2013) and 27.4% per year respectively (2006 to 2013) (Table 7).

### **By sex**

The overall male to female ratio was 2.0 to 1 across all countries. The lowest male to female ratios were in US MarketScan (1.3 to 1) and Iceland (1.8 to 1). The male to female ratio is highest in Hong Kong (6.4 to 1), followed by Japan (4.6 to 1) and Finland (4.0 to 1).

### **By medication type**

In 2010, methylphenidate was the most commonly used medication in all of the participating sites except one (US Marketscan). Of individuals who used ADHD medication, over 90% used methylphenidate in Hong Kong, Taiwan, Canada, Finland, and Spain (eTable

1). In Japan, Denmark, Iceland, Norway, Sweden, and UK, approximately 75% to 90% patients received methylphenidate. Of individuals with ADHD medication use, 59% of patients in Australia and 44% patients in US Medicaid used methylphenidate (eTable 1). In US MarketScan, amphetamine was the most commonly used medication (41%) followed by methylphenidate (34%) and lisdexamfetamine (21%). Atomoxetine was the second most commonly used ADHD medication in 10 countries (Hong Kong, Japan, Taiwan, Denmark, Finland, Iceland, Norway, Sweden, Spain, and UK) (eTable 1).

## **Discussion**

In this large, population-based study of 14 countries, we found wide variation by country and region in the prevalence of ADHD medication, with the 2010 cross-sectional estimates in North America markedly higher than other participating countries. The prevalence of ADHD medication use grew strikingly since the year 2000. This consistent rise in prevalence was notable in children as well as adults in all four regions under study.

The prevalence of ADHD medication use and the increase over time varied widely among regions. Compared to Western/Southern Europe, Northern Europe had a higher prevalence among adults and children with Iceland having the highest prevalence in all European countries (over 42/1000 for children, 11/1000 for adults). The average relative percentage increase per year was also higher among children and adults in Northern Europe region than in Western/Southern Europe region. The prevalence in Asia and Oceania in 2010 approximated or surpassed the prevalence in Western/Southern Europe in the other regions. The average percentage increase per year between the four regions for both children and adults ranged within ten percentage points (9% to 15% for children, 13% to 25% for adults). The

average yearly increase in the US about (2.8% children/12.0% adults in MarketScan, 3.2% children/14.3% adults in Medicaid) was lowest among all countries in both children and adults, however given the high absolute prevalence, this consistent increase is notable.

Previous studies have suggested the prevalence of an ADHD diagnosis is higher in North America than in other regions, with reported estimates around 8.8% in the US<sup>22</sup> and 3.5% to 5.6% in France,<sup>23</sup> and 3% to 5% in the UK, with some of the differences accounted for by the application of more strict criteria for ADHD diagnosis treatment in Europe.<sup>24</sup> In the context of suggestions that ADHD may be over diagnosed and treated in the US, while under-diagnosed in some countries in Asia<sup>25</sup> as well as evidence that ADHD diagnosis in many countries has not increased since 1990,<sup>26</sup> the consistent increase in the use of ADHD medication observed in this study appears to far exceed the rates for ADHD diagnosis.

Given the assumption that the underlying distribution of ADHD is similar across the world when diagnosed using consistent criteria and methods,<sup>1</sup> much of the absolute variation in ADHD medication use may be explained by differences in access and use of the ADHD diagnosis, the thresholds required by clinicians to initiate treatment among individuals with and without the ADHD diagnosis, as well as ADHD medication treatment persistence over time. Health care system factors, such as direct access to primary care, specialists and other prescribers, the access and cost of medicine, limitations on the use of restricted medications such as stimulants, availability and referral to non-pharmacological treatments for ADHD, as well as differences in the cultural perception of ADHD may also influence the use of medication.<sup>27</sup> Lastly, ADHD medication use may increase as clinicians incorporate emerging evidence about the effectiveness or safety of ADHD medications, for example that behavioral therapy in combination with medication is more effective than behavioral therapy alone.<sup>28</sup>

The three previous multi-countries studies that compared prevalence of ADHD medications did so among four European countries and the US,<sup>13</sup> or among Northern Europe countries.<sup>15,29</sup> When compared to our estimates, the prevalence in the UK was lower (in comparison to the US, Germany, Denmark and Netherlands). The estimates for two Western Europe countries not included in this study (Germany and the Netherlands) were higher than our Western/Southern Europe estimates, but results were similar to the Northern European estimates, which may be expected as estimates were derived from the same data sources. Despite these differences, we confirm the between-country variation found in previous studies and add the comparison of an additional two regions for a total of four world regions.

The two US data sources for the most part represent distinct populations, those who were privately insured through employers (MarketScan) and those who were covered by Medicaid, a federal and state government social health care program for individuals with lower incomes. The differences in estimates, with higher estimates in Medicaid for both children and adults, are likely due to a combination of factors, including the nature of insurance type, in terms of the cost and availability of medications and non-pharmacological treatments, as well as differences in the demographic characteristics of the populations. Factors affecting the Medicaid population, such as limited financial resources, poor health of children and their parents, and limited resources of the public educational system may affect the treatment decision-making of both providers and families.<sup>30</sup> For instance, family of higher socioeconomic status may have more resources for non-pharmacological treatment and thus may be less likely to use ADHD medications. Though the two data sources are only two components of the US population, this evidence of within-country variation is noteworthy and can be used to examine more closely the determinants of within-country variation.

In contrast to the number of pharmacoepidemiological studies on the use of ADHD medications in children and adolescents, few data are available for adults. We observed an increase the prevalence of ADHD medication use among adults in all participating sites. With a prevalence of 14/1000 persons in 2010, the US has the highest prevalence in adults among all countries (15 and 14 in MarketScan and Medicaid respectively); 3-fold that of Northern Europe, 27-fold of Asia and Oceania, and as high as 56-fold estimates of Western/Southern Europe. Our results are similar to a previous meta-analysis where the prevalence of adult ADHD was reported as 25/1000 with estimates in the US ranging from 29 to 47/1000.<sup>3</sup> Though diagnosis and treatment guidelines for adult ADHD are emerging, research continues into the course of ADHD from childhood and presentation of ADHD in adulthood<sup>31</sup>. These large differences in adult ADHD medication use warrant further examination of how well guidelines are being followed as well as research on the safety and effectiveness of ADHD medications in adult populations.

The results of this study must be taken in context of the following limitations. Though the common protocol enabled us to standardize the measurement of the population and medications under study, some variables in each country's database had been previously defined. For example, the medication data may reflect prescribed, dispensed, administrative or clinical records. Though most of the countries had essentially full population coverage, the denominator estimates may have differences in accuracy and generalizability as the data came from different sources (government census or administrative databases). The trends observed in the US private insurance data may be influenced by shifts in the population who contributed to the data source. Several medications used for ADHD also have other indications, or are used in the context of differential diagnosis, so these results may be overestimates of the

number of individuals diagnosed with ADHD. Additionally, for each country, as discussed above, the data may reflect differences in ADHD diagnosis and treatment practice. For example, most data sources captured ambulatory or outpatient medication, however the extent of the capture (inclusion of specialist prescriptions or out-of-pocket medications) may have influence on the comparability of the estimates. These differences in the measurement of ADHD medication and diagnosis may have influenced the absolute estimates, however the trends in ADHD medication use over time are compelling and are similar to previously published research.<sup>13,16,24</sup>

To our knowledge, this study presents the most comprehensive update of cross-sectional comparisons and longitudinal trends of prescription ADHD medication use in children and adults with representation from many global regions. All the participating data sources used large databases that have been used extensively in pharmacoepidemiologic research and were representative of the corresponding populations. This study attempted to standardize the methodology that has been the source of much of the variation in previous estimates of ADHD medication prevalence complementing the existing global ADHD diagnosis prevalence estimates,<sup>32</sup> and ensuring an accurate representation of the dynamics of ADHD medication use in adults and children globally. Cross national comparisons, such as those in our study, are needed to support our understanding of the factors that influence ADHD medication use.

## **Conclusion**

In conclusion, the prevalence of ADHD medication use has increased dramatically in the past decade. The average annual increase in the use of ADHD medication is similarly high

in adults as it is in children. Further research is warranted to describe the safety and effectiveness of ADHD medication in the short and long term, and to inform evidence-based guidelines, particularly in adults. These results can also serve as a foundation for further insight into the potential effects of health care access, the management of ADHD and the use of ADHD medications.

## References

1. Polanczyk GV, Willcutt EG, Salum GA, Kieling C, Rohde LA. ADHD prevalence estimates across three decades: an updated systematic review and meta-regression analysis. *Int J Epidemiol* 2014; 43(2): 434-42.
2. Thomas R, Sanders S, Doust J, Beller E, Glasziou P. Prevalence of attention-deficit/hyperactivity disorder: a systematic review and meta-analysis. *Pediatrics* 2015; 135(4): e994-1001.
3. Simon V, Czobor P, Balint S, Meszaros A, Bitter I. Prevalence and correlates of adult attention-deficit hyperactivity disorder: meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2009; 194(3): 204-11.
4. Faraone SV, Biederman J, Mick E. The age-dependent decline of attention deficit hyperactivity disorder: a meta-analysis of follow-up studies. *Psychol Med* 2006; 36(2): 159-65.
5. Biederman J, Faraone SV. Attention-deficit hyperactivity disorder. *Lancet* 2005; 366(9481): 237-48.
6. Harstad E, Levy S, Abuse CS. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Substance Abuse. *Pediatrics* 2014; 134(1): E293-E301.
7. Jensen CM, Steinhausen HC. Comorbid mental disorders in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder in a large nationwide study. *Atten Defic Hyperact Disord* 2015; 7(1): 27-38.



8. National Institute for Health and Clinical Excellence. Attention deficit hyperactivity disorder - Diagnosis and management of ADHD in children, young people and adults. 2008. <http://publications.nice.org.uk/attention-deficit-hyperactivity-disorder-cg724/26/2012>). Accessed March 15, 2018.
9. Wolraich M, Brown L, Brown RT, et al. ADHD: Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Children and Adolescents. *Pediatrics* 2011; 128(5): 1007-22.
10. Pliszka S, Bernet W, Bukstein O, et al. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Psy* 2007; 46(7): 894-921.
11. Bolea-Alamanac B, Nutt DJ, Adamou M, et al. Evidence-based guidelines for the pharmacological management of attention deficit hyperactivity disorder: update on recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol* 2014; 28(3): 179-203.
12. Kooij SJ, Bejerot S, Blackwell A, et al. European consensus statement on diagnosis and treatment of adult ADHD: The European Network Adult ADHD. *BMC Psychiatry* 2010(10): 67.
13. Bachmann CJ, Wijlaars LP, Kalverdijk LJ, et al. Trends in ADHD medication use in children and adolescents in five western countries, 2005-2012. *Eur Neuropsychopharmacol* 2017; 27(5): 484-93.
14. Brault MC, Lacourse E. 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.
15. Karlstad O, Zoega H, Furu K, et al. Use of drugs for ADHD among adults-a multinational study among 15.8 million adults in the Nordic countries. *Eur J Clin Pharmacol* 2016; 72(12): 1507-14.

16. Man KKC, Ip P, Chan EW, et al. Attention-Deficit/ Hyperactivity Disorder (ADHD) Drug Prescribing Trend is Increasing Among School-aged Children and Adolescents in Hong Kong. *J Atten Disord* 2014; 21(14): 1161 - 1168.
17. McClure I. Prescribing methylphenidate for moderate ADHD. *BMJ* 2013; 347: f6216.
18. National Institute for Health and Clinical Excellence. Avoid drug treatment for children and young people with moderate ADHD. London: The British Psychological Society and the Royal College of Psychiatrists; 2013.
19. McCarthy S, Wilton L, Murray ML, Hodgkins P, Asherson P, Wong IC. The epidemiology of pharmacologically treated attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children, adolescents and adults in UK primary care. *BMC Pediatr* 2012; 12(1): 78.
20. Methodology WCCfDS. Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2018. Oslo, Norway, 2017.
21. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986; 7(3): 177-88.
22. Visser SN, Danielson ML, Bitsko RH, et al. Trends in the parent-report of health care provider-diagnosed and medicated attention-deficit/hyperactivity disorder: United States, 2003-2011. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2014; 53(1): 34-46.e2.
23. 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.
24. Renoux C, Shin JY, Dell'Aniello S, Fergusson E, Suissa S. Prescribing trends of attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) medications in UK primary care, 1995-2015. *Br J Clin Pharmacol* 2016; 82(3): 858-68.
25. Hamed AM, Kauer AJ, Stevens HE. Why the Diagnosis of Attention Deficit Hyperactivity Disorder Matters. *Front Psychiatry* 2015; 6: 168.
26. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013: a

systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2015; 386(9995): 743-800.

27. Hodgkins P, Setyawan J, Mitra D, et al. Management of ADHD in children across Europe: patient demographics, physician characteristics and treatment patterns. *Eur J Pediatr* 2013; 172(7): 895-906.

28. Catala-Lopez F, Hutton B, Nunez-Beltran A, et al. The pharmacological and non-pharmacological treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: A systematic review with network meta-analyses of randomised trials. *PloS One* 2017; 12(7): e0180355.

29. Karlstad O, Furu K, Stoltenberg C, Haberg SE, Bakken IJ. ADHD treatment and diagnosis in relation to children's birth month: Nationwide cohort study from Norway. *Scand J Public Health* 2017; 45(4): 343-9.

30. Altman D, Frist WH. Medicare and Medicaid at 50 Years Perspectives of Beneficiaries, Health Care Professionals and Institutions, and Policy Makers. *JAMA* 2015; 314(4): 384-95.

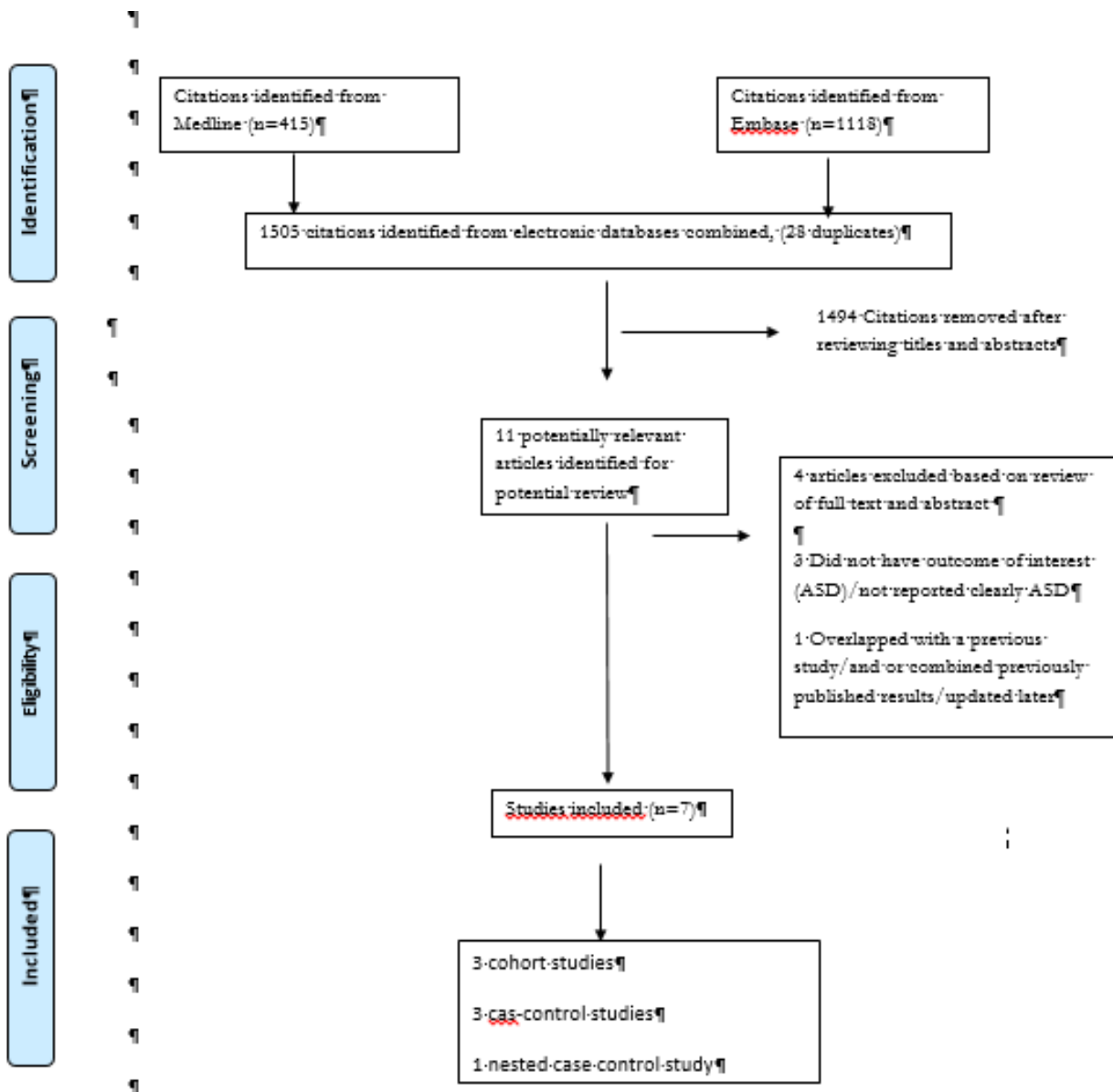
31. Sibley MH, Rohde LA, Swanson JM, et al. Late-Onset ADHD Reconsidered With Comprehensive Repeated Assessments Between Ages 10 and 25. *Am J Psychiatry* 2018; 175(2): 140-9.

32. Skounti M, Philalithis A, Galanakis E. Variations in prevalence of attention deficit hyperactivity disorder worldwide. *Eur J Pediatr* 2007; 166(2): 117-23.

## Annexe 2. Premier axe de recherche: article 1

Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Use during Pregnancy and the Risk of Autism Spectrum Disorders: A Review. J Pediatr Genet. 2015; 4(2):84-93.

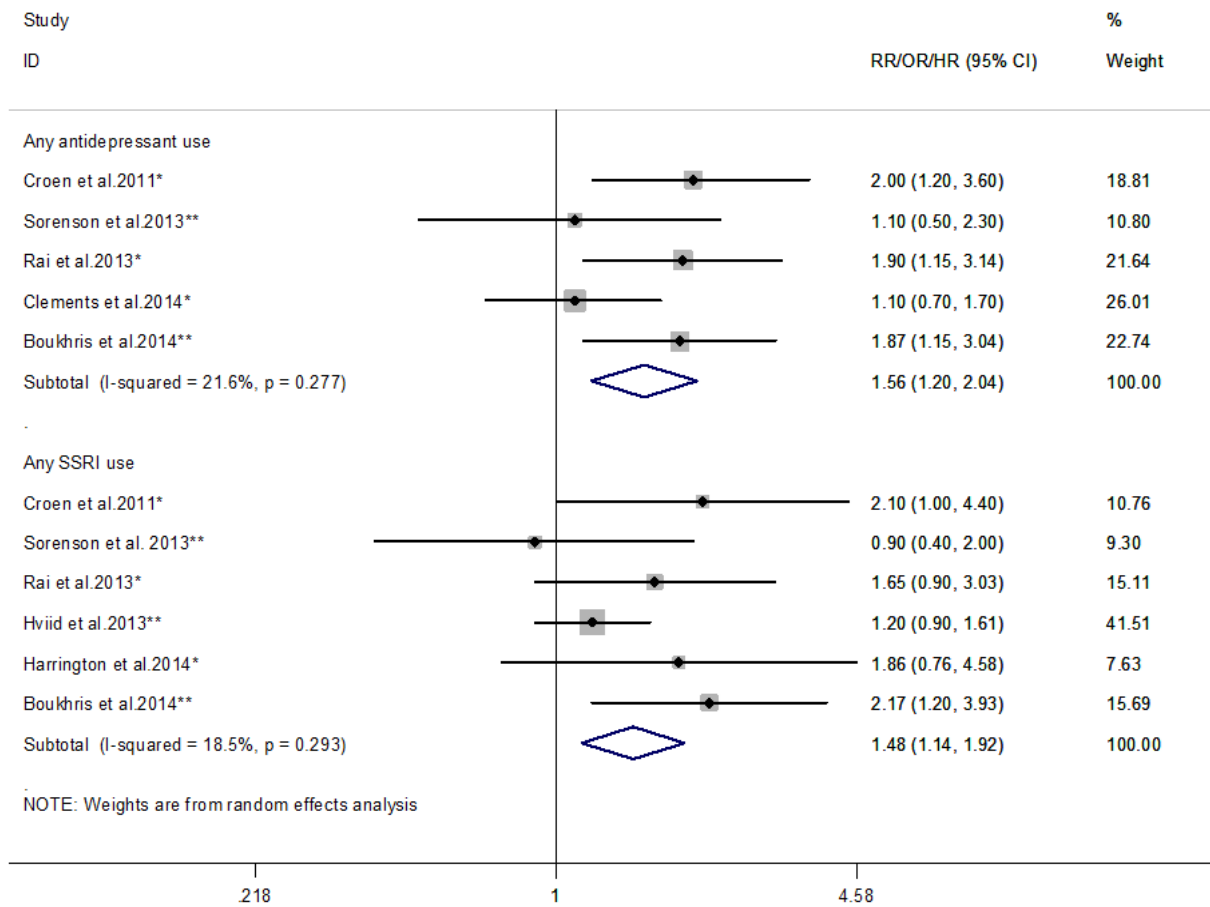
Figure 1: Flow diagram of study selection in review of the effect of AD use on the risk of ASD, [Indexed from 2007 to, PRESENT 2015].



### Annexe 3: Premier axe de recherche: article 1

” Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Use during Pregnancy and the Risk of Autism Spectrum Disorders: A Review. J Pediatr Genet. 2015;4(2):84-93.”

**Figure 1. Risk of ASD associated with the use of any antidepressant and any SSRI during pregnancy.**



## **Annexe 4. Deuxième axe de recherche : article 3**

“ Prevalence and determinants of ADHD medication use in Quebec children between 2001 and 2015”. Submitted and under revision in *Birth Defects Research Part A*.

### **Supporting Information**

#### **Prevalence and determinants of ADHD medication use in children between 1998 and 2015**

##### **Methods**

##### **Study population:**

We restricted our analyses to singleton children with at least one ADHD diagnosis who were born prior to 2013. As children under the age of 3 are less likely to have a diagnosis of ADHD or to receive an ADHD medication, this restriction was done to ensure that all children included in our analyses would have a minimum of 3 years of follow-up.<sup>1,2</sup>

Children with autism spectrum disorder (ASD) diagnosis were excluded. Given that children with ASD often have some form of ADHD and may receive an ADHD medication prescription to treat/alleviate characteristics of ASD such as hyperactivity and impulsivity.<sup>3,4</sup> Therefore, we did not consider them in this study in order to increase the validity of our results.

##### **Ascertainment - Diagnosis codes and American Hospital Formulary Service (AHFS) drugs codes**

- Chronic/gestational diabetes: ICD-9:250.0-250.9, 271.4, 790.2, 648.0, 648.8; ICD-10: E10.1- E.14, 024.0-024.9, O99.8; Rx (AHFS codes): 68:20:00, 68:20:08, 68:20:20, 68:20:92.

- Chronic/gestational hypertension: ICD-9: 401.0-405.9, 362.1, 416.0, 437.2, 796.2, 642.0-642.9; ICD10: O10-O16, I10, R03, I270; Rx (AHFS codes): 24:06:92, 24:08:00, 24:08:16, 24:08:20, 24:08:44, 24:08:92.

- Depression/anxiety/bipolar disorder: ICD-9 codes: 296.0-296.9, 309.0-309.9, 311.0-311.9, 300.0 ; ICD-10 codes: F300- F302, F309, F322- F323, F328, F329-F334, F330, F338, F339, F310- F319 , F380, F381, F348, F388, F432, F410, F411, F413, F418, F419, F438, F930, F39.

- 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: 301.1-301.9; ICD-10 codes: F60-F69), dissociative and conversion disorders (ICD-9 codes: 300.1, ICD-10 codes: F44), phobic Disorders (ICD-9 codes: 300.3; ICD-10 codes : F40), obsessive-compulsive disorder (ICD-9 codes: 300.3; ICD-10 codes: F42), dysthemic disorder (ICD-9 codes: 300.5; ICD-10 codes :F34.1), neurasthenia (ICD-9 codes: 300.5; ICD-10 codes :F48.8), depersonalization disorder ICD-9 codes : 300.6; ICD-10 codes : F48.1), 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), other psychotropic (28:28:00), anxiolytics, and sedatives and hypnotics (28:24:92).

-Maternal history of ADHD: ADHD (ICD-9 codes: 314; ICD-10:F90); Rx (ATC codes): Dexamphetamine, Methylphenidate, Amphetamine, and Atomoxetine.

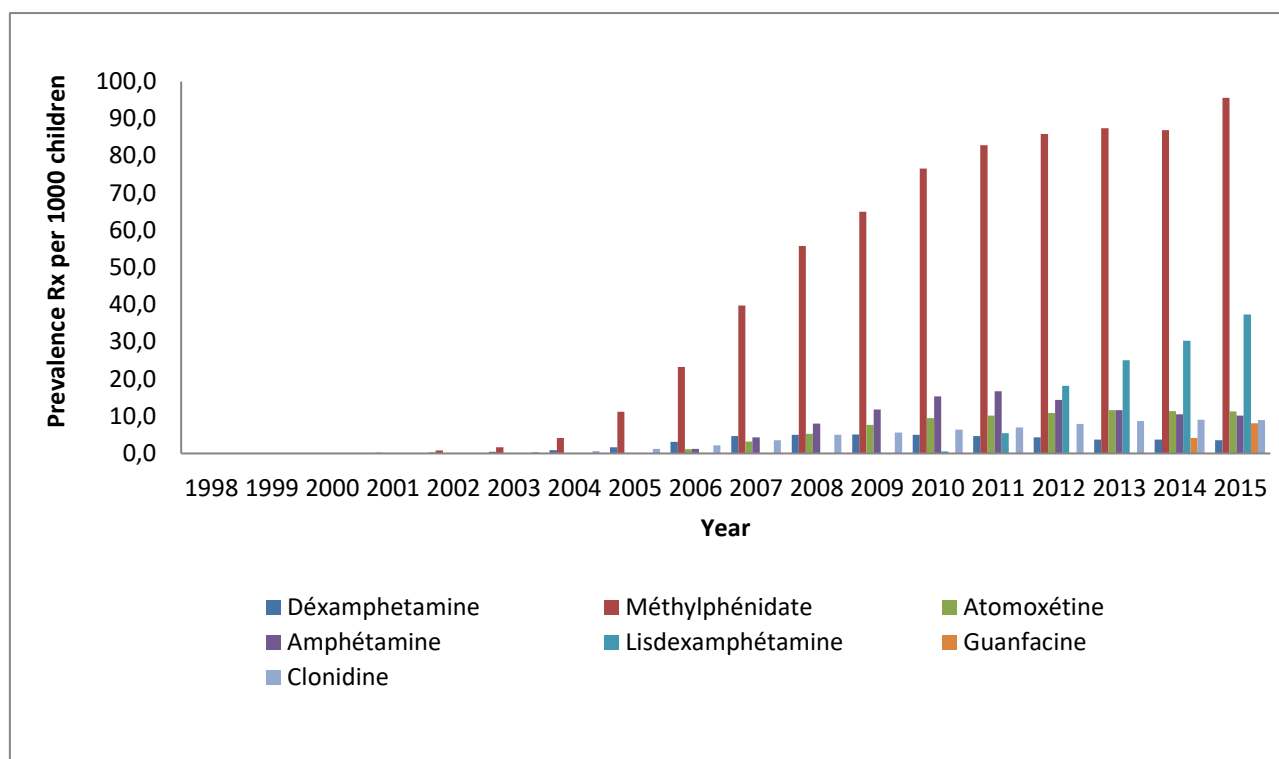
-Asthma: ICD-9 codes: 4930, 4931, 4933, 4934, 4935, 4936, 4937, 4938, 4939; ICD-10 Codes : J450, J458, J451, J459.

-Epilepsy : ICD-9 codes : 3450-3459; ICD-10 codes : G400-G419.

-Comorbidities of children (asthma and epilepsy) and mothers (including diabetes, hypertension, psychiatric disorder and ADHD) were defined as receiving at least one diagnosis according to ICD-9/ICD-10 or at least one related prescription filled for the condition.

-Antidepressant use was defined as having at least one prescription filled.

**Figure S1. Annual prevalence of ADHD medication use by types in Quebec children**



**Table S1. List of ADHD medications**

<b>Drug names</b>	<b>ATC codes</b>
Dexamphetamine	N06BA02
Methylphenidate	N06BA04
Amphetamine	N06BA01
Atomoxetine	N06BA09
Lisdexamfetamine	N06BA12
Guanfacine	C02AC02
Clonidine	C02AC01



Abbreviation :ATC, Anatomical Therapeutic Chemical Classification

Table S2. List of antidepressant medications

<b>Antidepressant Medication Class</b>	<b>Antidepressant Generic Name</b>	<b>ATC codes</b>
SSRIs	Paroxetine	N06AB05
	Fluoxetine	N06AB03
	Sertraline	N06AB06
	Citalopram	N06AB04
	Fluvoxamine	N06AB08
SNRIs	Venlafaxine	N06AX16
	Duloxetine	N06AX21
TCAs	Amitriptyline	N06AA09
	Clomipramine	N06AA04
	Desipramine	N06AA01
	Doxepin	N06AA12
	Imipramine	N06AA02
	Nortriptyline	N06AA10
	Trimipramine	N06AA06
MAOIs	Isocarboxazid	N06AF01
	Moclobemide	N06AG02
	Phenelzine	N06AF03

	Tranylcypromine	N06AF04
OtherADs	Mirtazapine	N06AX11
	Bupropion	N06AX12
	Amoxapine	N06AA17
	Maprotiline	N06AA21
	Nefazadone	N06AX06
	Trazodone	N06AX05

Abbreviation :ATC, Anatomical Therapeutic Chemical Classification

Table S3a. Frequency of overall ADHD medication among children with ADHD diagnosis (children could receive more than one type of ADHD drug)

Overall ADHD medication	Frequency† (n*=17 886) n (%)
<b>Psychostimulants</b>	
Methylphenidate	16 406 (52.61)
Amphetamine	3084 (9.89)
Lisdexamphetamine	53 222 (17.06)
Dexamphetamine	1590 (5.10)
<b>Non-psychostimulant</b>	
Atomoxetine	2340 (7.50)
Guanfacine	828 (2.65)
Clonidine	1617 (5.18)

Note \*Number of children with at least one prescription of ADHD medication; † categories are not mutually exclusive.

Table S3b. Frequency of ADHD medication use among children with ADHD diagnosis, stratified by age groups diagnosis (children could receive more than one type of ADHD drug)

	Age 3-5 n*=1 135	Age 6-11 n*=13 927	Age ≥12 *=2 799
ADHD medication	Frequency† n (%)	Frequency† n (%)	Frequency† n (%)
Psychostimulants			
Methylphenidate	1499 (68.70)	14 204 (56.98)	7345 (52.27)
Amphetamine	127 (5.82)	2 593 (10.40)	1191 (8.48)
Lisdexamphetamine	111 (5.09)	3 236 (12.98)	2878 (20.48)
Dexamphetamine	233 (10.68)	1272 (5.10)	364 (2.59)
Non-psychostimulants			
Atomoxetine	44 (2.02)	1840 (7.38)	1172 (8.34)
Guanfacine	3 (0.14)	481 (1.93)	405 (2.88)
Clonidine	165 (7.56)	1304 (5.23)	697 (4.96)

Note \*Number of children with at least one prescription of ADHD medication; † categories are not mutually exclusive.

Table S4. Proportion (%) of antidepressant medications use in children with ADHD and without depression/anxiety diagnosis (children could receive more than one type of ADHD drugs)

Antidepressants drugs	Frequency† n*=152 (%)
<b>SSRI</b>	
Citalopram	88 (21.26)
Fluoxetine	49 (11.84)
sertraline	33 (7.97)
Fluvoxamine	5 (1.21)
paroxetine	1 (0.24)
<b>Tricyclic</b>	
Amitriptyline	77 (18.60)
Doxepine	12 (2.90)
Imipramine	41 (9.90)
<b>SNRI</b>	
Venlafaxine	5 (1.21)
<b>Bupropion</b>	8 (1.93)
<b>Trazodone</b>	71 (17.15)
<b>mirtazapine</b>	18 (4.31)

Note \*Number of children with at least one prescription of antidepressant medications;  
† categories are not mutually exclusive.

### References

1. Visser SN, Danielson ML, Bitsko RH, et al. Trends in the parent-report of health care provider-diagnosed and medicated attention-deficit/hyperactivity disorder: United States, 2003-2011. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2014;53(1):34-46 e32.
2. McCarthy S, Wilton L, Murray ML, Hodgkins P, Asherson P, Wong IC. The epidemiology of pharmacologically treated attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children, adolescents and adults in UK primary care. *BMC Pediatr*. 2012;12:78.
3. 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):116-126.
4. 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.

## **Annexe 5. Premier axe de recherche: article 2**

“Antidepressant Use During Pregnancy and the Risk of Autism Spectrum Disorder in Children. *JAMA Pediatr*. 2016;170(2):117-124”.

**This supplementary material has been provided by the authors to give readers additional information about their work**

**Supplemental Material**

**Supplement to: Antidepressant use during pregnancy and the risk of autism spectrum disorder. Takoua Boukhris, Odile Sheehy, Laurent Mottron, and Anick Bérard.**  
**JAMA PEDIATRICS**

Table of Contents

eTable 1      Antidepressant Medications.....2

eMethods      Ascertainment- Diagnosis codes and American Hospital Formulary Service (AHFs) Drugs codes.....3

eTable 1. Antidepressant Medications

Antidepressant Medication Class	Antidepressant Generic Name	ATC codes
SSRIs	Paroxetine	N06AB05
	Fluoxetine	N06AB03
	Sertraline	N06AB06
	Citalopram	N06AB04
	Fluvoxamine	N06AB08
SNRIs	Venlafaxine	N06AX16
	Duloxetine	N06AX21
TCAs	Amitriptyline (ser+nora)	N06AA09
	Clomipramine (ser)	N06AA04
	Desipramine.	N06AA01
	Doxepin	N06AA12
	Imipramine	N06AA02
	Nortriptyline	N06AA10
	Protriptyline	N06AA11
	Trimipramine	N06AA06
MAOIs	Isocarboxazid	N06AF01
	Moclobemide	N06AG02
	Phenelzine	N06AF03
	Tranlycypromine	N06AF04

Other ADs	Mirtazapine	N06AX11
	Bupropion	N06AX12
	Amoxapine	N06AA17
	Maprotiline	N06AA21
	Nefazadone	N06AX06
	Trazodone	N06AX05

Abbreviation :ATC, Anatomical Therapeutic Chemical Classification

eMethods. Ascertainment - Diagnosis codes and American Hospital Formulary Service (AHFS) drugs codes

-Chronic/gestational diabetes: ICD-9:250.0-250.9, 271.4, 790.2, 648.0, 648.8; ICD-10: E10.1- E.14, 024.0-024.9; Rx (AHFS codes): 68:20:00, 68:20:08, 68:20:20, 68:20:92.

- Chronic/gestational hypertension: ICD-9: 401.0-405.9, 362.1, 416.0, 437.2, 769.2, 642.0-642.9; ICD10: O10-O16, I10, R03; Rx (AHFS codes): 24:06:92, 24:08:00, 24:08:16, 24:08:20, 24:08:44, 24:08:92.

-Depression/anxiety/bipolar disorder: ICD-9 codes: 296.0-296.9, 309.0-309.9, 311.0-311.9, 300.0 ; ICD-10 codes: F300- F302, F309, F322- F323, F328, F329-F334, F330, F338, F339, F310- F319 , F380, F381, F348, F388, F432, F410, F411, F413, F418, F419, F438, F930, F39.

-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 (ICD-9 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), dysthemic 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).

**Annexe 6.** *Selective serotonin reuptake inhibitors and autism: additional data on the Quebec Pregnancy/Birth Cohort.* Published in Am J Obstet Gynecol 2016.

Takoua Boukhris, MSc<sup>1, 2</sup>, Odile Sheehy, MSc<sup>2</sup>, and Anick Bérard, PhD<sup>1, 2\*</sup>

<sup>1</sup>Faculty of Pharmacy, University of Montreal, Montreal, Quebec, Canada.

<sup>2</sup>Research Center, CHU Sainte-Justine, Montreal, Quebec, Canada.

**\*Corresponding author:**

Bérard Anick PhD FISPE Professor

Research Chair on Medications, Pregnancy and Lactation

Faculty of Pharmacy

University of Montreal and

Director, Research Unit on Medications and Pregnancy

Research Center CHU Ste-Justine

3175, Côte-Sainte-Catherine, Montréal (Québec), Canada H3T 1C5

Phone: (514) 345-4931 ext.4363

Fax number: (514) 345-4801

Email: [anick.berard@umontreal.ca](mailto:anick.berard@umontreal.ca)

**OBJECTIVE:** Antidepressants, mostly selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI), are widely used during gestation. Recently, antidepressants were shown to increase the risk of autism spectrum disorders (ASD).<sup>1</sup> Although in Boukhris et al the risk of ASD was more prevalent among women exposed to SSRI during the second/third trimester, no data were available for specific SSRIs nor was family history considered. This study aims to quantify the risk of ASD associated with the use of specific SSRIs in a birth cohort. Stratified analyses on family history are also presented.

**STUDY DESIGN:** Using the same study cohort as Boukhris et al,<sup>1</sup> within the Quebec Pregnancy Cohort,<sup>2</sup> we defined antidepressant exposure as having at least 1 prescription filled during the second/third trimester of pregnancy. Combined antidepressant use was defined as the filling of prescriptions for at least 2 different antidepressant types. The reference category was infants who were not exposed to antidepressants at any time throughout gestation. We identified all children with a diagnosis of ASD between birth and the end of follow-up, which was the date of the event (index date: ASD), death (censoring), or the end of the study period (Dec. 31, 2009; censoring), whichever occurred first. Family history was defined as having a sibling with ASD. Similarly to Boukhris et al,<sup>1</sup> 4 categories of potential confounders were considered: maternal sociodemographic characteristics; history of maternal psychiatric conditions (based on International Classification of Diseases, Ninth Revision and International Statistical Classification of Diseases, 10th Revision codes); maternal chronic conditions (based on International Classification of Diseases, Ninth Revision and International Statistical Classification of Diseases, 10th Revision codes and medication use); and infant characteristics. Firsttrimester exposure to antidepressants was also considered. Trend analyses on antidepressants, maternal depression/anxiety, and ASD were performed using Cochran-

Armitage trend test. Crude and adjusted hazard ratios with 95% confidence intervals (CI) were calculated using Cox. proportional hazard regression models. Stratified analyses were performed on family history of ASD. The CHU Sainte-Justine Ethics Committee approved this study.

**RESULTS:** Over the 11-year period of the study, the prevalence of maternal depression and anxiety during pregnancy remained stable at 50-60/1000 pregnancies ( $P=.12$ ) (Figure, A). However, gestational use of antidepressants almost doubled (23/1000 in 1998 to 43/1000 in 2009;  $P < .01$ ); ASD prevalence stayed low but significantly increased over time ( $P < .01$ ) (Figure, A). The differences between our prevalence of ASD over time and the prevalence published elsewhere could partly be explained by the length of follow-up of children (4 years of age on average in this study), and the fact that only fullterm infants were considered.1 We identified 145,456 fullterm singletons; 1054 (0.72%) had ASD. Among those with ASD, 215 (20%) also had an ASD sibling. In stratified multivariable analyses, the risk of ASD associated with the use of antidepressants in the second/third trimester of pregnancy was 1.87 (95% CI, 1.14-3.06) for those without siblings with ASD, and 8.36 (95% CI, 0.31-221.71) for those with siblings with ASD; the risk of ASD associated with the use of SSRI as a class in the second/third trimester of pregnancy was 2.03 (95% CI, 1.17-3.53) for those without siblings with ASD, and 8.99 (95% CI, 0.30-269.40) for those with siblings with ASD. Figure, B, presents the risk of ASD associated with second/third trimester use of specific SSRIs in children without siblings with ASD. This was done because family history was an effect modifier. Adjusting for potential confounders, citalopram, fluoxetine and paroxetine use significantly increased the risk of ASD.

**CONCLUSION:** Gestational exposure to antidepressants almost doubled over the 11-year study period even if the prevalence of maternal depression/anxiety remained stable. Although

family history was an effect modifier, pregnant women without a family history who were using antidepressants were also at increased risk of having a child with ASD. Citalopram, fluoxetine, and paroxetine use significantly increased the risk of ASD. -

## REFERENCES

1. Boukhris T, Sheehy O, Mottron L, Berard A. Antidepressant use during pregnancy and the risk of autism spectrum disorder in children. *JAMA Pediatr* 2016;170:117-24.
2. Bérard A, Sheehy O. The Quebec Pregnancy Cohort: prevalence of medication use during gestation and pregnancy outcomes. *PLoS One* 2014;9:e93870.

This study was supported by the Canadian Institutes of Health Research (grant number 132750). The funding body had no involvement in the data collection or analysis, the preparation of the manuscript, or the decision to submit the paper for publication.

Dr Bérard is a consultant for plaintiffs in litigations involving antidepressants. The remaining authors report no conflict of interest.

FIGURE. Trends in maternal depression



**B**

Types of AD exposure during 2 <sup>nd</sup> /3 <sup>rd</sup> trimester of pregnancy	Infants (n)	ASD diagnosis (n)	Crude HR (95% CI)	Adjusted HR (95% CI) <sup>a</sup>
Unexposed	142,716	1,004	1.00	1.00
Only citalopram	421	5	3.55 (1.47-8.55)	2.23 (1.01-4.92)
Only fluoxetine	171	5	4.93 (2.21-11.04)	4.99 (1.45-17.05)
Only fluvoxamine	35	1	3.47 (0.48-177.74)	7.30 (0.30-177.74)
Only paroxetine	744	11	2.04 (1.12-3.69)	1.99 (1.00-3.96)
Only sertraline	292	1	0.53 (0.07-3.82)	0.45 (0.05-4.26)
Only SNRI/TCA MAOI/others	779	4	1.18 (0.44-3.15)	0.85 (0.28-2.54)
Combined AD	83	2	8.70 (2.80-27.03)	4.95 (0.66-36.81)

A, Annual prevalence of autism spectrum disorders (ASD), maternal depression/anxiety during pregnancy, and gestational antidepressant (AD) use in Quebec Pregnancy/Birth Cohort

during 1998 through 2009. B, Association between different selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI) types and other AD exposure during second/third trimester of pregnancy and risk of ASD among infants without siblings with ASD. “Other” AD exposure: bupropion, amoxapine, maprotiline, mirtazapine, trazodone, nefazodone. aAdjusted for: use of AD 1 year prior to pregnancy, use of AD in first trimester of pregnancy, infant characteristics (sex, year of birth), maternal variables (maternal age at beginning of pregnancy, high school completed [ $\geq 12$  years], urban dwelling, recipient of social assistance, living alone), maternal depression/anxiety, chronic/gestational hypertension, chronic/ gestational diabetes, other psychiatric disorders, other medication use. CI, confidence interval; HR, hazard ratio; MAOI, monoamine oxidase inhibitors; SNRI, serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors; TCA, tricyclic AD.

**Annexe 7. Table 1. Adjustment for multiple comparisons using the Benjamini-Hochberg procedure with regards the evaluation between antenatal antidepressant exposure and ASD risk.**

A) Q (the false discovery rate (%)) =0,1

<b>BENJAMINI/HOCHBERG (HC METHOD)</b>				
<b>variable</b>	<b>p-value</b>	<b>RANK=i</b>	<b>(i/m)Q</b>	<b>Q</b>
maternal age 3*	0,0001	1	0,0071	0,1
sexe of the baby*	0,0001	2	0,0143	0,1
year of birth*	0,0001	3	0,0214	0,1
chronic hypertension*	0,0001	4	0,0286	0,1
welfare recipient (adherent=0)*	0,0025	5	0,0357	0,1
marital status*	0,008	6	0,0429	0,1
<b>antidepressant 2nd or 3rd trimester*</b>	<b>0,0105</b>	<b>7</b>	<b>0,0500</b>	<b>0,1</b>
maternal age 2*	0,0146	8	0,0571	0,1
chronic diabetes*	0,0186	9	0,0643	0,1
trouble indication*	0,0829	10	0,0714	0,1
maternal age 1	0,3909	11	0,0786	0,1
antidepressant 1st trimester	0,4877	12	0,0857	0,1
antidepressant prior	0,7317	13	0,0929	0,1
maternal scolarity	0,7325	14	0,1000	0,1

\*Significant association (i.e  $p < (i/m)Q$ )



B) Q ( the false discovery rate (%) =0,05

<b>BENJAMINI/HOCHBERG (HC METHOD)</b>				
<b>variable</b>	<b>p-value</b>	<b>RANK=i</b>	<b>(i/m)Q</b>	<b>Q</b>
maternal age 3*	0,0001	1	0,0036	0,05
sexe of the baby*	0,0001	2	0,0071	0,05
year of birth*	0,0001	3	0,0107	0,05
chronic hypertension*	0,0001	4	0,0143	0,05
welfare recipient (adherent=0)*	0,0025	5	0,0179	0,05
marital status*	0,008	6	0,0214	0,05
<b>antidepressant 2nd or 3rd trimester*</b>	<b>0,0105</b>	<b>7</b>	<b>0,0250</b>	<b>0,05</b>
maternal age 2*	0,0146	8	0,0286	0,05
chronic diabetes*	0,0186	9	0,0321	0,05
trouble indication	0,0829	10	0,0357	0,05
maternal age 1	0,3909	11	0,0393	0,05
antidepressant 1st trim	0,4877	12	0,0429	0,05
antidepressant prior	0,7317	13	0,0464	0,05
maternal scolarity	0,7325	14	0,0500	0,05

\* Significant association ( i.e  $p < (i/m) \cdot Q$ )

## Annexe 8. Troisième axe de recherche: article 4

“Antidepressant Use in Pregnancy and the Risk of Attention Deficit with or without Hyperactivity Disorder in Children”. Paediatr Perinat Epidemiol. 2017;31(4):363-373.

### Supplemental File: Antidepressant Use in Pregnancy and the Risk of ADHD in children

Takoua Boukhris

Odile Sheehy

Anick Bérard

#### Table of Contents

Methods	Ascertainment- Diagnosis codes and American Hospital Formulary Service (AHF) and drugs codes.....	3
Methods	Antidepressant Medications Class.....	4
Methods	Diagnostic codes for ADHD.....	5
Methods	ADHD medications.....	5
Results	Types of tricyclic antidepressants.....	5
Table S1	Association between antidepressant exposure during the 2 <sup>nd</sup> /3 <sup>rd</sup> trimesters of pregnancy and the risk of ADHD, stratified on maternal depression.....	6
Table S2	Sensitivity analysis: Association between antidepressant exposure during pregnancy according to trimester of use and the risk of ADHD in children .....	7
Table S3	Association between antidepressant exposure during pregnancy according to trimester of use and the risk of ADHD among children born prior 2004.....	7
Table S4	Association between antidepressant exposure during pregnancy and the risk of ADHD...8	
Table S5	Association between antidepressant exposure (medication use and diagnosis of depression) during pregnancy and the risk of ADHD.....	9
Table S6	Sensitivity analysis: Association between antidepressant exposure during pregnancy according to trimester of use and the risk of ADHD diagnosis regardless medications use n in children.....	10

Table S7 **Prevalence of ADHD medication use according to exposure to AD in the time window of interest (2/3 trimester of pregnancy) among children with ADHD.....10**

Table S8 **Proportion of ADHD medication use among children with ADHD according to maternal depression/anxiety (diagnosis and AD use in the relevant time window (2/3 trimester of pregnancy)).....10**

## **Methods**

### **Ascertainment - Diagnosis codes and American Hospital Formulary Service (AHFS) drugs codes**

- Chronic/gestational diabetes: ICD-9:250.0-250.9, 271.4, 790.2, 648.0, 648.8; ICD-10: E10.1- E.14, 024.0-024.9, O99.8; Rx (AHFS codes): 68:20:00, 68:20:08, 68:20:20, 68:20:92.

- Chronic/gestational hypertension: ICD-9: 401.0-405.9, 362.1, 416.0, 437.2, 796.2, 642.0-642.9; ICD10: O10-O16, I10, R03, I270; Rx (AHFS codes): 24:06:92, 24:08:00, 24:08:16, 24:08:20, 24:08:44, 24:08:92.

- Depression/anxiety/bipolar disorder: ICD-9 codes: 296.0-296.9, 309.0-309.9, 311.0-311.9, 300.0; ICD-10 codes: F300- F302, F309, F322- F323, F328, F329-F334, F330, F338, F339, F310- F319 , F380, F381, F348, F388, F432, F410, F411, F413, F418, F419, F438, F930, F39.

- 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: 301.1-301.9; ICD-10 codes: F60-F69), dissociative and conversion disorders (ICD-9 codes: 300.1, ICD-10 codes: F44), phobic Disorders (ICD-9 codes: 300.3; ICD-10 codes : F40), obsessive-compulsive disorder (ICD-9 codes: 300.3; ICD-10 codes: F42), dysthemic disorder (ICD-9 codes: 300.5; ICD-10 codes :F34.1), neurasthenia (ICD-9 codes: 300.5; ICD-10 codes :F48.8), depersonalization disorder ICD-9 codes : 300.6; ICD-10 codes : F48.1), 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), other psychotropic (28:28:00), anxiolytics, and sedatives and hypnotics (28:24:92).

-Maternal history of ADHD: ADHD (ICD-9 codes: 314; ICD-10: F90); Rx (ATC codes): Dexamphetamine, Methylphenidate, Amphetamine, and Atomoxetine.

## **Antidepressant Medications Class**

-SSRIs: Paroxetine (ATC code: N06AB05), Fluoxetine (ATC code: N06AB03), Sertraline (ATC code: N06AB06), Citalopram (ATC code: N06AB04), and Fluvoxamine (ATC code: N06AB08).

-SNRIs: Venlafaxine (ATC code: N06AX16), and Duloxetine (ATC code: N06AX21).

-TCAs : Amitriptyline (ATC code: N06AA09), Clomipramine (ATC code: N06AA04), Desipramine (ATC code: N06AA01), Doxepine (ATC code: N06AA12), Imipramine (ATC code: N06AA02), Nortriptyline (ATC code: N06AA10), and Trimipramine (ATC code: N06AA06).

-MAOIs: Isocarboxazid (ATC code: N06AF01), Moclobemide (ATC code: N06AG02), Phenelzine (ATC code: N06AF03), and Tranylcypromine (ATC code: N06AF04).

-Other ADs: Mirtazapine (ATC code: N06AX11), Bupropion (ATC code: N06AX12), Amoxapine (ATC code: N06AA17), Maprotiline (ATC code: N06AA21), Nefazadone (ATC code: N06AX06), and Trazodone (ATC code: N06AX05).

Abbreviation : ATC, Anatomical Therapeutic Chemical Classification

## **Diagnostic codes for ADHD**

- ICD-9 codes: 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), and 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: 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), and F90.9 (Attention-deficit hyperactivity disorder, unspecified type).

### **ADHD medications**

- Dexamphetamine (ATC code: N06BA02)
- Methylphenidate (ATC code: N06BA04)
- Amphetamine (ATC code: N06BA01)
- Atomoxetine (ATC code: N06BA09)

### **Results**

Types of TCAs (n=227) used: the TCAs used were amitriptyline (84.6%), clomipramine (2.2%), desipramine (2.2%), doxepin, (4.8%), imipramine (2.2%), nortriptyline (1.8%), and trimipramine (2.2%).

**Table S1. Association between antidepressant exposure during the 2<sup>nd</sup>/3<sup>rd</sup> trimesters of pregnancy and the risk of ADHD, stratified on maternal history of depression.**

	<b>Infants (n)</b>	<b>Infants with ADHD (n)</b>	<b>ADHD Follow-up no. of person-years</b>	<b>Adjusted HR<sup>a</sup> 95% CI</b>	<b>Infants (n)</b>	<b>Infants with ADHD (n)</b>	<b>ADHD Follow-up no. of person- years</b>	<b>Adjusted HR<sup>a</sup> 95% CI</b>
	<b>Maternal history of depression/anxiety</b>							
	<b>No (n=126 573)</b>				<b>Yes (n=17 833)</b>			
<b>Exposure to any AD in the 2<sup>nd</sup>/3<sup>rd</sup> trimesters</b>	<b>345</b>	<b>18</b>	<b>95.3</b>	<b>1.8 (1.1, 3.0)</b>	<b>2156</b>	<b>116</b>	<b>579</b>	<b>1.2 (0.9,1.5)</b>

Note: AD= antidepressant, ASD = autism spectrum disorders, HR= hazard ratio, CI= confidence interval, 1DG = First day of gestation. <sup>a</sup> Adjusted for : use of AD in the 1<sup>st</sup> trimester of pregnancy, infant characteristics (sex, year of birth), maternal variables (maternal age at 1DG, level of education ( $\leq 12$  years), recipient of social assistance, living alone, area of residence, chronic/gestational hypertension, chronic/gestational diabetes, other psychiatric disorders, and maternal history of ADHD )

**Table S2. Sensitivity analysis: Association between antidepressant exposure during pregnancy according to trimester of use and the risk of ADHD in children**

<b>Variables</b>	<b>Infants n= 140 634</b>	<b>Infants with ADHD n=3125</b>	<b>ADHD Follow- up no. of person-years</b>	<b>Unadjusted HR 95% CI</b>	<b>Adjusted HR<sup>a</sup> 95% CI</b>
<b>Exposure to AD</b>					
<b>1<sup>st</sup> trimester</b>	4042	177	1050	2.0 (1.8, 2.4)	1.1 (1.0, 1.3)
<b>2<sup>nd</sup>/3<sup>rd</sup> trimesters</b>	2434	93	545	2.3 (1.8, 2.9)	1.2 (1.0, 1.6)

<sup>a</sup> Adjusted for: Variable in the table ,infant characteristics (sex, year of birth), maternal variables (maternal age at 1DG, level of education ( $\leq 12$  years), recipient of social assistance, living alone, area of residence, chronic/gestational hypertension, chronic/gestational diabetes, other maternal psychiatric disorders, maternal history of ADHD, and maternal history of depression/anxiety )

**Table S3. Association between antidepressant exposure during pregnancy according to trimester of use and the risk of ADHD among children born prior 2004.**

<b>Variables</b>	<b>Infants n= 80 155</b>	<b>Infants with ADHD n=3969</b>	<b>ADHD Follow-up no. of person-years</b>	<b>Unadjusted HR 95% CI</b>	<b>Adjusted HR<sup>a</sup> 95% CI</b>
<b>Exposure to AD</b>					
<b>1<sup>st</sup> trimester</b>	1929	188	1121	1.8 (1.5, 2.0)	1.0 (0.8, 1.2)
<b>2<sup>nd</sup>/3<sup>rd</sup> trimesters</b>	963	103	601	2.1 (1.7, 2.5)	1.3 (1.0, 1.7)

<sup>a</sup>Adjusted for: Variable in the table, infant characteristics (sex, year of birth), maternal variables (maternal age at 1DG, level of education ( $\leq 12$  years), recipient of social assistance, living alone, area of residence, chronic/gestational hypertension, chronic/gestational diabetes, other maternal psychiatric disorders, maternal history of ADHD, and maternal history of depression/anxiety )



**Table S4. Association between antidepressant exposure during pregnancy and the risk of ADHD.**

<b>AD exposure during pregnancy</b>	<b>Infants</b>	<b>Infants with ADHD</b>	<b>ADHD follow-up no.of person-years</b>	<b>Unadjusted HR (95% CI)</b>	<b>Adjusted HR (95% CI)</b>
<b>Unexposed during pregnancy</b>	139 728	4297	23 897	1.0 (Reference)	1.0 (Reference)
<b>Only in 1st trimester</b>	2177	133	742	1.7 (1.5, 2.1)	1.0 (0.9, 1.3)
<b>Only in 2<sup>nd</sup>/3<sup>rd</sup> trimester</b>	518	29	162	2.3 (1.6, 3.3)	1.5 (1.0, 2.2)
<b>1st trimester and 2<sup>nd</sup>/3<sup>rd</sup> trimester</b>	1983	105	513	2.2 (1.8, 2.6)	1.3 (1.0, 1.6)

Note: ref, reference; <sup>a</sup>Adjusted for: infant characteristics (sex, year of birth), maternal variables (maternal age at 1DG, level of education ( $\leq 12$  years), recipient of social assistance, living alone, area of residence on the 1DG, chronic/gestational hypertension, chronic/gestational diabetes, other psychiatric disorders, maternal history of depression/anxiety, and maternal history of ADHD.

**Table S5. Association between antidepressant exposure (medication use and diagnosis of depression/anxiety) during pregnancy and the risk of ADHD.**

<b>AD exposure during pregnancy</b>	<b>Infants</b>	<b>Infants with ADHD</b>	<b>ADHD follow-up no.of person-years</b>	<b>Unadjusted HR (95% CI)</b>	<b>Adjusted HR (95% CI)</b>
<b>unexposed to AD medication exposure in the 2<sup>nd</sup>/3<sup>rd</sup> and no depression/anxiety</b>	125 909	3657	20 219	1.0 (Reference)	1.0 (Reference)
<b>AD medication exposure in the 2<sup>nd</sup>/3<sup>rd</sup> trimester and depression/anxiety</b>	1771	104	522	2.5 (2.1, 3.0)	1.7 (1.3, 2.1)
<b>AD medication exposure in the</b>	730	30	152	1.8 (1.7, 2.6)	1.2 (0.8, 1.7)

<b>2<sup>nd</sup>/3<sup>rd</sup> trimester and no depression/anxiety</b>					
<b>unexposed to Ad medication in the 2<sup>nd</sup>/3<sup>rd</sup> trimester and depression/anxiety</b>	15 996	773	4419	1.6 (1.5, 1.7)	1.3 (1.2, 1.4)

Note: ref, reference; <sup>a</sup>Adjusted for: antidepressant use one year prior pregnancy , antidepressant exposure in the first trimester, infant characteristics (sex, year of birth), maternal variables (maternal age at 1DG, level of education ( $\leq 12$  years), recipient of social assistance, living alone, area of residence on the 1DG, , chronic/gestational hypertension, chronic/gestational diabetes, other psychiatric disorders, and maternal history of ADHD.

**Table S6. Sensitivity analysis: Association between antidepressant exposure during pregnancy according to trimester of use and the risk of ADHD diagnosis regardless medications use in children**

<b>Variables</b>	<b>Infants n= 138 659</b>	<b>Infants with ADHD n=323</b>	<b>ADHD Follow- up no. of person-years</b>	<b>Adjusted HR<sup>a</sup> 95% CI</b>
<b>Exposure to AD</b>				
<b>1<sup>st</sup> trimester</b>	3899	19	103	1.2 (0.3, 2.4)
<b>2<sup>nd</sup>/3<sup>rd</sup> trimesters</b>	2362	13	76	1.9 (0.9, 4.0)

<sup>a</sup> Adjusted for: Variable in the table ,infant characteristics (sex, year of birth), maternal variables (maternal age at 1DG, level of education ( $\leq 12$  years), recipient of social assistance, living alone, area of residence, chronic/gestational hypertension, chronic/gestational diabetes, other maternal psychiatric disorders, maternal history of ADHD, and maternal history of depression/ anxiety)

**Table S7. Prevalence of ADHD medication use according to exposure to AD in the time window of interest (2/3 trimester of pregnancy) among children with ADHD**

	<b>Children with ADHD</b>	
	<b>N=4564</b>	
	Prevalence of ADHD medication use No. (%)	P value
<b>Antidepressant exposure</b>		
<b>Exposure to AD</b>	86 (64.2)	>0.001
<b>No exposure to AD</b>	2852 (64.4)	

**Table S8. Proportion of ADHD medication use among children with ADHD according to maternal depression/anxiety (diagnosis and AD use in the relevant time window (2/3 trimester of pregnancy))**

	<b>Children with ADHD</b>	
	<b>N=4564</b>	
	Prevalence of ADHD medication use No. (%)	P value
<b>Maternal depression/anxiety</b>		
<b>Depression/anxiety with AD use</b>	162 (68.1)	>0.001
<b>Depression/anxiety without AD use</b>	449 (68.1)	

**Annexe 9. Table 2. Adjustment for multiple comparisons using the Benjamini-Hochberg procedure with regards the evaluation between antenatal antidepressant exposure and ADHD risk.**

A) Q ( the false discovery rate (%) )=0,1

BENJAMINI/HOCHBERG (HC METHOD)				
variable	p-value	RANK=i	(i/m)Q	Q
maternal age 3*	0,0001	1	0,00625	0,1
sexe of the baby*	0,0001	2	0,0125	0,1
year of birth*	0,0001	3	0,01875	0,1
age mother 2*	0,0001	4	0,025	0,1
Maternal scolarity*	0,0001	5	0,03125	0,1
welfare recipient (adherent=0)*	0,0001	6	0,0375	0,1
Touble indication*	0,0001	7	0,04375	0,1
maternal depression*	0,0001	8	0,05	0,1
chronic/gestational hypertension*	0,0005	9	0,05625	0,1
Marital status*	0,0217	10	0,0625	0,1
<b>antidepressant 2nd or 3rd trim*</b>	<b>0,0233</b>	<b>11</b>	<b>0,06875</b>	<b>0,1</b>
Maternal age 1*	0,0443	12	0,075	0,1
Maternal ADHD*	0,08	13	0,08125	0,1
Region	0,1624	14	0,0875	0,1
CHronic/gestational diabetes	0,198	15	0,09375	0,1
antidepressant 1st trim	0,709	16	0,1	0,1

\* Significant association ( i.e  $p < (i/m) * Q$  )

**B) Q ( the false discovery rate (%) =0,05**

<b>BENJAMINI/HOCHBERG (HC METHOD)</b>				
variable	p-value	RANK=i	(i/m)Q	Q
maternal age 3*	0,0001	1	0,003125	0,05
sexe of the baby*	0,0001	2	0,00625	0,05
year of birth*	0,0001	3	0,009375	0,05
age mother 2*	0,0001	4	0,0125	0,05
Maternal scolarity*	0,0001	5	0,015625	0,05
welfare recipient (adherent=0)*	0,0001	6	0,01875	0,05
Touble indication*	0,0001	7	0,021875	0,05
maternal depression*	0,0001	8	0,025	0,05
chronic/gestational hypertension*	0,0005	9	0,028125	0,05
Marital status*	0,0217	10	0,03125	0,05
<b>antidepressant 2nd or 3rd trim*</b>	<b>0,0233</b>	<b>11</b>	<b>0,034375</b>	<b>0,05</b>
Maternal age 1	0,0443	12	0,0375	0,05
Maternal ADHD	0,08	13	0,040625	0,05
Region	0,1624	14	0,04375	0,05
CHronic/gestational diabetes	0,198	15	0,046875	0,05
antidepressant 1st trim	0,709	16	0,05	0,05

\* Significant association ( i.e  $p < (i/m) * Q$ )

## Annexe 10. Évaluation de la qualité des études (« Downs & Black, Checklist)

### Appendix Risk of Bias assessment for each study

Modified Downs and Black checklist for the assessment of the methodological quality of both randomized and non-randomized studies.<sup>1</sup>

Croen et al.

Item	Criteria	Possible Answers
<b>Reporting</b>		
1	<i>Is the hypothesis/aim/objective of the study clearly described?</i>	Yes = 1 No = 0
2	<i>Are the main outcomes to be measured clearly described in the Introduction or Methods section? If the main outcomes are first mentioned in the Results section, the question should be answered no.</i>	Yes = 1 No = 0
3	<i>Are the characteristics of the patients included in the study clearly described? In cohort studies and trials, inclusion and/or exclusion criteria should be given. In case-control studies, a case-definition and the source for controls should be given.</i>	Yes = 1 No = 0
4	<i>Are the interventions of interest clearly described? Treatments and placebo (where relevant) that are to be compared should be clearly described.</i>	Yes = 1 No = 0
5	<i>Are the distributions of principal confounders in each group of subjects to be compared clearly described? A list of principal confounders is provided.</i>	Yes = 0 Partially = 1 No = 0
6	<i>Are the main findings of the study clearly described? Simple outcome data (including denominators and numerators) should be reported for all major findings so that the reader can check the major analyses and conclusions. (This question does not cover statistical tests which are considered below).</i>	Yes = 1 No = 0
7	<i>Does the study provide estimates of the random variability in the data for the main outcomes? In non-normally distributed data the interquartile range of results should be reported. In normally distributed data the standard error, standard deviation or confidence intervals should be reported. If the distribution of the data is not described, it must be assumed that the estimates used were appropriate and the question should be answered yes.</i>	Yes = 1 No = 0
8	<i>Have all important adverse events that may be a consequence of the intervention been reported? This should be answered yes if the study demonstrates that there was a comprehensive attempt to measure adverse events. (A list of possible adverse events is provided).</i>	Yes = 0 No = 1
9	<i>Have the characteristics of patients lost to follow-up been described? This should be answered yes where there were no losses to follow-up or where losses to follow-up were so small that findings would be unaffected by their inclusion. This should be answered no where a study does not report the</i>	Yes = 1 No = 0

	number of patients lost to follow-up.	
10	<i>Have actual probability values been reported (e.g. 0.035 rather than &lt;0.05) for the main outcomes except where the probability value is less than 0.001?</i>	Yes = 1 No = 0
<b>External validity</b>		
11	<i>Were the subjects asked to participate in the study representative of the entire population from which they were recruited?</i> The study must identify the source population for patients and describe how the patients were selected. Patients would be representative if they comprised the entire source population, an unselected sample of consecutive patients, or a random sample. Random sampling is only feasible where a list of all members of the relevant population exists. Where a study does not report the proportion of the source population from which the patients are derived, the question should be answered as unable to determine.	Yes = 1 No = 0 Unable to determine = 0
12	<i>Were those subjects who were prepared to participate representative of the entire population from which they were recruited?</i> The proportion of those asked who agreed should be stated. Validation that the sample was representative would include demonstrating that the distribution of the main confounding factors was the same in the study sample and the source population.	Yes = 0 No = 0 Unable to determine = 1
13	<i>Were the staff, places, and facilities where the patients were treated, representative of the treatment the majority of patients receive?</i> For the question to be answered yes the study should demonstrate that the intervention was representative of that in use in the source population. The question should be answered no if, for example, the intervention was undertaken in a specialist centre unrepresentative of the hospitals most of the source population would attend.	Yes = 1 No = 0 Unable to determine = 0
<b>Internal validity - bias</b>		
14	<i>Was an attempt made to blind study subjects to the intervention they have received?</i> For studies where the patients would have no way of knowing which intervention they received, this should be answered yes.	Yes = 0 No = 1 Unable to determine = 0
15	<i>Was an attempt made to blind those measuring the main outcomes of the intervention?</i>	Yes = 1 No = 0 Unable to determine = 0
16	<i>If any of the results of the study were based on "data dredging", was this made clear?</i> Any analyses that had not been planned at the outset of the study should be clearly indicated. If no retrospective unplanned subgroup analyses were reported, then answer yes.	Yes = 1 No = 0 Unable to determine = 0
17	<i>In trials and cohort studies, do the analyses adjust for different lengths of follow-up of patients, or in case-control studies, is the time period between the intervention and outcome the same for cases and controls?</i> Where follow-up was the same for all study patients the answer should be yes. If different lengths of follow-up were adjusted for by, for example, survival analysis the answer should be yes. Studies where differences in follow-up are ignored should be answered no.	Yes = 1 No = 0 Unable to determine = 0
18	<i>Were the statistical tests used to assess the main outcomes appropriate?</i> The statistical techniques used must be appropriate to the data. For example	Yes = 0 No = 1

	nonparametric methods should be used for small sample sizes. Where little statistical analysis has been undertaken but where there is no evidence of bias, the question should be answered yes. If the distribution of the data (normal or not) is not described it must be assumed that the estimates used were appropriate and the question should be answered yes.	Unable to determine = 0
19	<i>Was compliance with the intervention/s reliable?</i> Where there was noncompliance with the allocated treatment or where there was contamination of one group, the question should be answered no. For studies where the effect of any misclassification was likely to bias any association to the null, the question should be answered yes.	Yes = 1 No = 0 Unable to determine = 0
20	<i>Were the main outcome measures used accurate (valid and reliable)?</i> For studies where the outcome measures are clearly described, the question should be answered yes. For studies which refer to other work or that demonstrates the outcome measures are accurate, the question should be answered as yes.	Yes = 0 No = 1 Unable to determine = 0
<b>Internal validity - confounding (selection bias)</b>		
21	<i>Were the patients in different intervention groups (trials and cohort studies) or were the cases and controls (case-control studies) recruited from the same population?</i> For example, patients for all comparison groups should be selected from the same hospital. The question should be answered unable to determine for cohort and case-control studies where there is no information concerning the source of patients included in the study.	Yes = 1 No = 0 Unable to determine = 0
22	<i>Were study subjects in different intervention groups (trials and cohort studies) or were the cases and controls (case-control studies) recruited over the same period of time?</i> For a study which does not specify the time period over which patients were recruited, the question should be answered as unable to determine.	Yes = 1 No = 0 Unable to determine = 0
23	<i>Were study subjects randomized to intervention groups?</i> Studies which state that subjects were randomized should be answered yes except where method of randomization would not ensure random allocation. For example alternate allocation would score no because it is predictable.	Yes = 0 No = 1 Unable to determine = 0
24	<i>Was the randomized intervention assignment concealed from both patients and health care staff until recruitment was complete and irrevocable?</i> All nonrandomized studies should be answered no. If assignment was concealed from patients but not from staff, it should be answered no.	Yes = 0 No = 1 Unable to determine = 0
25	<i>Was there adequate adjustment for confounding in the analyses from which the main findings were drawn?</i> This question should be answered no for trials if: the main conclusions of the study were based on analyses of treatment rather than intention to treat; the distribution of known confounders in the different treatment groups was not described; or the distribution of known confounders differed between the treatment groups but was not taken into account in the analyses. In non-randomized studies if the effect of the main confounders was not investigated or confounding was demonstrated but no adjustment was made in the final analyses the question should be answered as no.	Yes = 1 No = 0 Unable to determine = 0
26	<i>Were losses of patients to follow-up taken into account?</i> If the numbers of patients lost to follow-up are not reported, the question should be answered as	Yes = 0 No = 1



	unable to determine. If the proportion lost to follow-up was too small to affect the main findings, the question should be answered yes.	Unable to determine = 0
<b>Power</b>		
27*	<i>Did the study have sufficient power to detect a clinically important effect where the probability value for a difference being due to chance is less than 5%? Sample sizes have been calculated to detect a difference of x% and y%.</i>	Yes = 1 No = 0 Unable to determine = 0

SCORE=18

Sorensoen et al.

Item	Criteria	Possible Answers
<b>Reporting</b>		
1	<i>Is the hypothesis/aim/objective of the study clearly described?</i>	Yes = 1 No = 0
2	<i>Are the main outcomes to be measured clearly described in the Introduction or Methods section? If the main outcomes are first mentioned in the Results section, the question should be answered no.</i>	Yes = 1 No = 0
3	<i>Are the characteristics of the patients included in the study clearly described? In cohort studies and trials, inclusion and/or exclusion criteria should be given. In case-control studies, a case-definition and the source for controls should be given.</i>	Yes = 1 No = 0
4	<i>Are the interventions of interest clearly described? Treatments and placebo (where relevant) that are to be compared should be clearly described.</i>	Yes = 1 No = 0
5	<i>Are the distributions of principal confounders in each group of subjects to be compared clearly described? A list of principal confounders is provided.</i>	Yes = 0 Partially = 1 No = 0
6	<i>Are the main findings of the study clearly described? Simple outcome data (including denominators and numerators) should be reported for all major findings so that the reader can check the major analyses and conclusions. (This question does not cover statistical tests which are considered below).</i>	Yes = 1 No = 0
7	<i>Does the study provide estimates of the random variability in the data for the main outcomes? In non-normally distributed data the interquartile range of results should be reported. In normally distributed data the standard error, standard deviation or confidence intervals should be reported. If the distribution of the data is not described, it must be assumed that the estimates used were appropriate and the question should be answered yes.</i>	Yes = 1 No = 0
8	<i>Have all important adverse events that may be a consequence of the intervention been reported? This should be answered yes if the study demonstrates that there was a comprehensive attempt to measure adverse events. (A list of possible adverse events is provided).</i>	Yes = 0 No = 1
9	<i>Have the characteristics of patients lost to follow-up been described? This should be answered yes where there were no losses to follow-up or where losses to follow-up were so small that findings would be unaffected by their inclusion. This should be answered no where a study does not report the number of patients lost to follow-up.</i>	Yes = 1 No = 0
10	<i>Have actual probability values been reported (e.g. 0.035 rather than &lt;0.05)</i>	Yes = 1

	<i>for the main outcomes except where the probability value is less than 0.001?</i>	No = 0
<b>External validity</b>		
11	<i>Were the subjects asked to participate in the study representative of the entire population from which they were recruited?</i> The study must identify the source population for patients and describe how the patients were selected. Patients would be representative if they comprised the entire source population, an unselected sample of consecutive patients, or a random sample. Random sampling is only feasible where a list of all members of the relevant population exists. Where a study does not report the proportion of the source population from which the patients are derived, the question should be answered as unable to determine.	Yes = 1 No = 0 Unable to determine = 0
12	<i>Were those subjects who were prepared to participate representative of the entire population from which they were recruited?</i> The proportion of those asked who agreed should be stated. Validation that the sample was representative would include demonstrating that the distribution of the main confounding factors was the same in the study sample and the source population.	Yes = 0 No = 0 Unable to determine = 1
13	<i>Were the staff, places, and facilities where the patients were treated, representative of the treatment the majority of patients receive?</i> For the question to be answered yes the study should demonstrate that the intervention was representative of that in use in the source population. The question should be answered no if, for example, the intervention was undertaken in a specialist centre unrepresentative of the hospitals most of the source population would attend.	Yes = 1 No = 0 Unable to determine = 0
<b>Internal validity - bias</b>		
14	<i>Was an attempt made to blind study subjects to the intervention they have received?</i> For studies where the patients would have no way of knowing which intervention they received, this should be answered yes.	Yes = 0 No = 1 Unable to determine = 0
15	<i>Was an attempt made to blind those measuring the main outcomes of the intervention?</i>	Yes = 0 No = 1 Unable to determine = 0
16	<i>If any of the results of the study were based on "data dredging", was this made clear?</i> Any analyses that had not been planned at the outset of the study should be clearly indicated. If no retrospective unplanned subgroup analyses were reported, then answer yes.	Yes = 1 No = 0 Unable to determine = 0
17	<i>In trials and cohort studies, do the analyses adjust for different lengths of follow-up of patients, or in case-control studies, is the time period between the intervention and outcome the same for cases and controls?</i> Where follow-up was the same for all study patients the answer should be yes. If different lengths of follow-up were adjusted for by, for example, survival analysis the answer should be yes. Studies where differences in follow-up are ignored should be answered no.	Yes = 1 No = 0 Unable to determine = 0
18	<i>Were the statistical tests used to assess the main outcomes appropriate?</i> The statistical techniques used must be appropriate to the data. For example nonparametric methods should be used for small sample sizes. Where little statistical analysis has been undertaken but where there is no evidence of bias,	Yes = 1 No = 0 Unable to determine = 0

	the question should be answered yes. If the distribution of the data (normal or not) is not described it must be assumed that the estimates used were appropriate and the question should be answered yes.	
19	<i>Was compliance with the intervention/s reliable?</i> Where there was noncompliance with the allocated treatment or where there was contamination of one group, the question should be answered no. For studies where the effect of any misclassification was likely to bias any association to the null, the question should be answered yes.	Yes = 1 No = 0 Unable to determine = 0
20	<i>Were the main outcome measures used accurate (valid and reliable)?</i> For studies where the outcome measures are clearly described, the question should be answered yes. For studies which refer to other work or that demonstrates the outcome measures are accurate, the question should be answered as yes.	Yes = 1 No = 0 Unable to determine = 0
<b>Internal validity - confounding (selection bias)</b>		
21	<i>Were the patients in different intervention groups (trials and cohort studies) or were the cases and controls (case-control studies) recruited from the same population?</i> For example, patients for all comparison groups should be selected from the same hospital. The question should be answered unable to determine for cohort and case-control studies where there is no information concerning the source of patients included in the study.	Yes = 1 No = 0 Unable to determine = 0
22	<i>Were study subjects in different intervention groups (trials and cohort studies) or were the cases and controls (case-control studies) recruited over the same period of time?</i> For a study which does not specify the time period over which patients were recruited, the question should be answered as unable to determine.	Yes = 1 No = 0 Unable to determine = 0
23	<i>Were study subjects randomized to intervention groups?</i> Studies which state that subjects were randomized should be answered yes except where method of randomization would not ensure random allocation. For example alternate allocation would score no because it is predictable.	Yes = 0 No = 1 Unable to determine = 0
24	<i>Was the randomized intervention assignment concealed from both patients and health care staff until recruitment was complete and irrevocable?</i> All nonrandomized studies should be answered no. If assignment was concealed from patients but not from staff, it should be answered no.	Yes = 0 No = 1 Unable to determine = 0
25	<i>Was there adequate adjustment for confounding in the analyses from which the main findings were drawn?</i> This question should be answered no for trials if: the main conclusions of the study were based on analyses of treatment rather than intention to treat; the distribution of known confounders in the different treatment groups was not described; or the distribution of known confounders differed between the treatment groups but was not taken into account in the analyses. In non-randomized studies if the effect of the main confounders was not investigated or confounding was demonstrated but no adjustment was made in the final analyses the question should be answered as no.	Yes = 1 No = 0 Unable to determine = 0
26	<i>Were losses of patients to follow-up taken into account?</i> If the numbers of patients lost to follow-up are not reported, the question should be answered as unable to determine. If the proportion lost to follow-up was too small to affect the main findings, the question should be answered yes.	Yes = 1 No = 0 Unable to determine = 0

Power		
27*	<i>Did the study have sufficient power to detect a clinically important effect where the probability value for a difference being due to chance is less than 5%? Sample sizes have been calculated to detect a difference of x% and y%.</i>	Yes = 0 No = 1 Unable to determine = 0

SCORE=21  
Hvid et al.

Item	Criteria	Possible Answers
<b>Reporting</b>		
1	<i>Is the hypothesis/aim/objective of the study clearly described?</i>	Yes = 1 No = 0
2	<i>Are the main outcomes to be measured clearly described in the Introduction or Methods section? If the main outcomes are first mentioned in the Results section, the question should be answered no.</i>	Yes = 1 No = 0
3	<i>Are the characteristics of the patients included in the study clearly described? In cohort studies and trials, inclusion and/or exclusion criteria should be given. In case-control studies, a case-definition and the source for controls should be given.</i>	Yes = 1 No = 0
4	<i>Are the interventions of interest clearly described? Treatments and placebo (where relevant) that are to be compared should be clearly described.</i>	Yes = 1 No = 0
5	<i>Are the distributions of principal confounders in each group of subjects to be compared clearly described? A list of principal confounders is provided.</i>	Yes = 0 Partially = 1 No = 0
6	<i>Are the main findings of the study clearly described? Simple outcome data (including denominators and numerators) should be reported for all major findings so that the reader can check the major analyses and conclusions. (This question does not cover statistical tests which are considered below).</i>	Yes = 1 No = 0
7	<i>Does the study provide estimates of the random variability in the data for the main outcomes? In non-normally distributed data the interquartile range of results should be reported. In normally distributed data the standard error, standard deviation or confidence intervals should be reported. If the distribution of the data is not described, it must be assumed that the estimates used were appropriate and the question should be answered yes.</i>	Yes = 1 No = 0
8	<i>Have all important adverse events that may be a consequence of the intervention been reported? This should be answered yes if the study demonstrates that there was a comprehensive attempt to measure adverse events. (A list of possible adverse events is provided).</i>	Yes = 0 No = 0
9	<i>Have the characteristics of patients lost to follow-up been described? This should be answered yes where there were no losses to follow-up or where losses to follow-up were so small that findings would be unaffected by their inclusion. This should be answered no where a study does not report the number of patients lost to follow-up.</i>	Yes = 1 No = 0
10	<i>Have actual probability values been reported (e.g. 0.035 rather than &lt;0.05)</i>	Yes = 0

	<i>for the main outcomes except where the probability value is less than 0.001?</i>	No = 0
<b>External validity</b>		
11	<i>Were the subjects asked to participate in the study representative of the entire population from which they were recruited?</i> The study must identify the source population for patients and describe how the patients were selected. Patients would be representative if they comprised the entire source population, an unselected sample of consecutive patients, or a random sample. Random sampling is only feasible where a list of all members of the relevant population exists. Where a study does not report the proportion of the source population from which the patients are derived, the question should be answered as unable to determine.	Yes = 1 No = 0 Unable to determine = 0
12	<i>Were those subjects who were prepared to participate representative of the entire population from which they were recruited?</i> The proportion of those asked who agreed should be stated. Validation that the sample was representative would include demonstrating that the distribution of the main confounding factors was the same in the study sample and the source population.	Yes = 0 No = 0 Unable to determine = 1
13	<i>Were the staff, places, and facilities where the patients were treated, representative of the treatment the majority of patients receive?</i> For the question to be answered yes the study should demonstrate that the intervention was representative of that in use in the source population. The question should be answered no if, for example, the intervention was undertaken in a specialist centre unrepresentative of the hospitals most of the source population would attend.	Yes = 1 No = 0 Unable to determine = 0
<b>Internal validity - bias</b>		
14	<i>Was an attempt made to blind study subjects to the intervention they have received?</i> For studies where the patients would have no way of knowing which intervention they received, this should be answered yes.	Yes = 0 No = 1 Unable to determine = 0
15	<i>Was an attempt made to blind those measuring the main outcomes of the intervention?</i>	Yes = 1 No = 0 Unable to determine = 0
16	<i>If any of the results of the study were based on "data dredging", was this made clear?</i> Any analyses that had not been planned at the outset of the study should be clearly indicated. If no retrospective unplanned subgroup analyses were reported, then answer yes.	Yes = 1 No = 0 Unable to determine = 0
17	<i>In trials and cohort studies, do the analyses adjust for different lengths of follow-up of patients, or in case-control studies, is the time period between the intervention and outcome the same for cases and controls?</i> Where follow-up was the same for all study patients the answer should be yes. If different lengths of follow-up were adjusted for by, for example, survival analysis the answer should be yes. Studies where differences in follow-up are ignored should be answered no.	Yes = 1 No = 0 Unable to determine = 0
18	<i>Were the statistical tests used to assess the main outcomes appropriate?</i> The statistical techniques used must be appropriate to the data. For example nonparametric methods should be used for small sample sizes. Where little statistical analysis has been undertaken but where there is no evidence of bias,	Yes = 1 No = 0 Unable to determine = 0

	the question should be answered yes. If the distribution of the data (normal or not) is not described it must be assumed that the estimates used were appropriate and the question should be answered yes.	
19	<i>Was compliance with the intervention/s reliable?</i> Where there was noncompliance with the allocated treatment or where there was contamination of one group, the question should be answered no. For studies where the effect of any misclassification was likely to bias any association to the null, the question should be answered yes.	Yes = 1 No = 0 Unable to determine = 0
20	<i>Were the main outcome measures used accurate (valid and reliable)?</i> For studies where the outcome measures are clearly described, the question should be answered yes. For studies which refer to other work or that demonstrates the outcome measures are accurate, the question should be answered as yes.	Yes = 1 No = 0 Unable to determine = 0
<b>Internal validity - confounding (selection bias)</b>		
21	<i>Were the patients in different intervention groups (trials and cohort studies) or were the cases and controls (case-control studies) recruited from the same population?</i> For example, patients for all comparison groups should be selected from the same hospital. The question should be answered unable to determine for cohort and case-control studies where there is no information concerning the source of patients included in the study.	Yes = 1 No = 0 Unable to determine = 0
22	<i>Were study subjects in different intervention groups (trials and cohort studies) or were the cases and controls (case-control studies) recruited over the same period of time?</i> For a study which does not specify the time period over which patients were recruited, the question should be answered as unable to determine.	Yes = 1 No = 0 Unable to determine = 0
23	<i>Were study subjects randomized to intervention groups?</i> Studies which state that subjects were randomized should be answered yes except where method of randomization would not ensure random allocation. For example alternate allocation would score no because it is predictable.	Yes = 0 No = 1 Unable to determine = 0
24	<i>Was the randomized intervention assignment concealed from both patients and health care staff until recruitment was complete and irrevocable?</i> All nonrandomized studies should be answered no. If assignment was concealed from patients but not from staff, it should be answered no.	Yes = 0 No = 1 Unable to determine = 0
25	<i>Was there adequate adjustment for confounding in the analyses from which the main findings were drawn?</i> This question should be answered no for trials if: the main conclusions of the study were based on analyses of treatment rather than intention to treat; the distribution of known confounders in the different treatment groups was not described; or the distribution of known confounders differed between the treatment groups but was not taken into account in the analyses. In non-randomized studies if the effect of the main confounders was not investigated or confounding was demonstrated but no adjustment was made in the final analyses the question should be answered as no.	Yes = 1 No = 0 Unable to determine = 0
26	<i>Were losses of patients to follow-up taken into account?</i> If the numbers of patients lost to follow-up are not reported, the question should be answered as unable to determine. If the proportion lost to follow-up was too small to affect the main findings, the question should be answered yes.	Yes = 1 No = 0 Unable to determine = 0

Power		
27*	<i>Did the study have sufficient power to detect a clinically important effect where the probability value for a difference being due to chance is less than 5%? Sample sizes have been calculated to detect a difference of x% and y%.</i>	Yes = 1 No = 0 Unable to determine = 0

SCORE =21

Harrington et al.

Item	Criteria	Possible Answers
<b>Reporting</b>		
1	<i>Is the hypothesis/aim/objective of the study clearly described?</i>	Yes = 1 No = 0
2	<i>Are the main outcomes to be measured clearly described in the Introduction or Methods section? If the main outcomes are first mentioned in the Results section, the question should be answered no.</i>	Yes = 1 No = 0
3	<i>Are the characteristics of the patients included in the study clearly described? In cohort studies and trials, inclusion and/or exclusion criteria should be given. In case-control studies, a case-definition and the source for controls should be given.</i>	Yes = 1 No = 0
4	<i>Are the interventions of interest clearly described? Treatments and placebo (where relevant) that are to be compared should be clearly described.</i>	Yes = 0 No = 1
5	<i>Are the distributions of principal confounders in each group of subjects to be compared clearly described? A list of principal confounders is provided.</i>	Yes = 0 Partially = 1 No = 0
6	<i>Are the main findings of the study clearly described? Simple outcome data (including denominators and numerators) should be reported for all major findings so that the reader can check the major analyses and conclusions. (This question does not cover statistical tests which are considered below).</i>	Yes = 1 No = 0
7	<i>Does the study provide estimates of the random variability in the data for the main outcomes? In non-normally distributed data the interquartile range of results should be reported. In normally distributed data the standard error, standard deviation or confidence intervals should be reported. If the distribution of the data is not described, it must be assumed that the estimates used were appropriate and the question should be answered yes.</i>	Yes = 1 No = 0
8	<i>Have all important adverse events that may be a consequence of the intervention been reported? This should be answered yes if the study demonstrates that there was a comprehensive attempt to measure adverse events. (A list of possible adverse events is provided).</i>	Yes = 0 No = 0
9	<i>Have the characteristics of patients lost to follow-up been described? This should be answered yes where there were no losses to follow-up or where losses to follow-up were so small that findings would be unaffected by their inclusion. This should be answered no where a study does not report the number of patients lost to follow-up.</i>	Yes = 0 No = 1
10	<i>Have actual probability values been reported (e.g. 0.035 rather than &lt;0.05)</i>	Yes = 1

	<i>for the main outcomes except where the probability value is less than 0.001?</i>	No = 0
<b>External validity</b>		
11	<i>Were the subjects asked to participate in the study representative of the entire population from which they were recruited?</i> The study must identify the source population for patients and describe how the patients were selected. Patients would be representative if they comprised the entire source population, an unselected sample of consecutive patients, or a random sample. Random sampling is only feasible where a list of all members of the relevant population exists. Where a study does not report the proportion of the source population from which the patients are derived, the question should be answered as unable to determine.	Yes = 1 No = 0 Unable to determine = 0
12	<i>Were those subjects who were prepared to participate representative of the entire population from which they were recruited?</i> The proportion of those asked who agreed should be stated. Validation that the sample was representative would include demonstrating that the distribution of the main confounding factors was the same in the study sample and the source population.	Yes = 0 No = 1 Unable to determine = 0
13	<i>Were the staff, places, and facilities where the patients were treated, representative of the treatment the majority of patients receive?</i> For the question to be answered yes the study should demonstrate that the intervention was representative of that in use in the source population. The question should be answered no if, for example, the intervention was undertaken in a specialist centre unrepresentative of the hospitals most of the source population would attend.	Yes = 1 No = 0 Unable to determine = 0
<b>Internal validity - bias</b>		
14	<i>Was an attempt made to blind study subjects to the intervention they have received?</i> For studies where the patients would have no way of knowing which intervention they received, this should be answered yes.	Yes = 0 No = 1 Unable to determine = 0
15	<i>Was an attempt made to blind those measuring the main outcomes of the intervention?</i>	Yes = 0 No = 1 Unable to determine = 0
16	<i>If any of the results of the study were based on "data dredging", was this made clear?</i> Any analyses that had not been planned at the outset of the study should be clearly indicated. If no retrospective unplanned subgroup analyses were reported, then answer yes.	Yes = 1 No = 0 Unable to determine = 0
17	<i>In trials and cohort studies, do the analyses adjust for different lengths of follow-up of patients, or in case-control studies, is the time period between the intervention and outcome the same for cases and controls?</i> Where follow-up was the same for all study patients the answer should be yes. If different lengths of follow-up were adjusted for by, for example, survival analysis the answer should be yes. Studies where differences in follow-up are ignored should be answered no.	Yes = 0 No = 1 Unable to determine = 0
18	<i>Were the statistical tests used to assess the main outcomes appropriate?</i> The statistical techniques used must be appropriate to the data. For example nonparametric methods should be used for small sample sizes. Where little statistical analysis has been undertaken but where there is no evidence of bias,	Yes = 1 No = 0 Unable to determine = 0



	the question should be answered yes. If the distribution of the data (normal or not) is not described it must be assumed that the estimates used were appropriate and the question should be answered yes.	
19	<i>Was compliance with the intervention/s reliable?</i> Where there was noncompliance with the allocated treatment or where there was contamination of one group, the question should be answered no. For studies where the effect of any misclassification was likely to bias any association to the null, the question should be answered yes.	Yes = 0 No = 1 Unable to determine = 0
20	<i>Were the main outcome measures used accurate (valid and reliable)?</i> For studies where the outcome measures are clearly described, the question should be answered yes. For studies which refer to other work or that demonstrates the outcome measures are accurate, the question should be answered as yes.	Yes = 0 No = 1 Unable to determine = 0
<b>Internal validity - confounding (selection bias)</b>		
21	<i>Were the patients in different intervention groups (trials and cohort studies) or were the cases and controls (case-control studies) recruited from the same population?</i> For example, patients for all comparison groups should be selected from the same hospital. The question should be answered unable to determine for cohort and case-control studies where there is no information concerning the source of patients included in the study.	Yes = 1 No = 0 Unable to determine = 0
22	<i>Were study subjects in different intervention groups (trials and cohort studies) or were the cases and controls (case-control studies) recruited over the same period of time?</i> For a study which does not specify the time period over which patients were recruited, the question should be answered as unable to determine.	Yes = 1 No = 0 Unable to determine = 0
23	<i>Were study subjects randomized to intervention groups?</i> Studies which state that subjects were randomized should be answered yes except where method of randomization would not ensure random allocation. For example alternate allocation would score no because it is predictable.	Yes = 0 No = 1 Unable to determine = 0
24	<i>Was the randomized intervention assignment concealed from both patients and health care staff until recruitment was complete and irrevocable?</i> All nonrandomized studies should be answered no. If assignment was concealed from patients but not from staff, it should be answered no.	Yes = 0 No = 1 Unable to determine = 0
25	<i>Was there adequate adjustment for confounding in the analyses from which the main findings were drawn?</i> This question should be answered no for trials if: the main conclusions of the study were based on analyses of treatment rather than intention to treat; the distribution of known confounders in the different treatment groups was not described; or the distribution of known confounders differed between the treatment groups but was not taken into account in the analyses. In non-randomized studies if the effect of the main confounders was not investigated or confounding was demonstrated but no adjustment was made in the final analyses the question should be answered as no.	Yes = 0 No = 1 Unable to determine = 0
26	<i>Were losses of patients to follow-up taken into account?</i> If the numbers of patients lost to follow-up are not reported, the question should be answered as unable to determine. If the proportion lost to follow-up was too small to affect the main findings, the question should be answered yes.	Yes = 0 No = 0 Unable to determine = 1

Power		
27*	<i>Did the study have sufficient power to detect a clinically important effect where the probability value for a difference being due to chance is less than 5%? Sample sizes have been calculated to detect a difference of x% and y%.</i>	Yes = 0 No = 1 Unable to determine = 0

SCORE=13

Rai et al.

Item	Criteria	Possible Answers
<b>Reporting</b>		
1	<i>Is the hypothesis/aim/objective of the study clearly described?</i>	Yes = 1 No = 0
2	<i>Are the main outcomes to be measured clearly described in the Introduction or Methods section? If the main outcomes are first mentioned in the Results section, the question should be answered no.</i>	Yes = 1 No = 0
3	<i>Are the characteristics of the patients included in the study clearly described? In cohort studies and trials, inclusion and/or exclusion criteria should be given. In case-control studies, a case-definition and the source for controls should be given.</i>	Yes = 1 No = 0
4	<i>Are the interventions of interest clearly described? Treatments and placebo (where relevant) that are to be compared should be clearly described.</i>	Yes = 1 No = 0
5	<i>Are the distributions of principal confounders in each group of subjects to be compared clearly described? A list of principal confounders is provided.</i>	Yes = 0 Partially = 1 No = 0
6	<i>Are the main findings of the study clearly described? Simple outcome data (including denominators and numerators) should be reported for all major findings so that the reader can check the major analyses and conclusions. (This question does not cover statistical tests which are considered below).</i>	Yes = 1 No = 0
7	<i>Does the study provide estimates of the random variability in the data for the main outcomes? In non-normally distributed data the interquartile range of results should be reported. In normally distributed data the standard error, standard deviation or confidence intervals should be reported. If the distribution of the data is not described, it must be assumed that the estimates used were appropriate and the question should be answered yes.</i>	Yes = 1 No = 0
8	<i>Have all important adverse events that may be a consequence of the intervention been reported? This should be answered yes if the study demonstrates that there was a comprehensive attempt to measure adverse events. (A list of possible adverse events is provided).</i>	Yes = 0 No = 1
9	<i>Have the characteristics of patients lost to follow-up been described? This should be answered yes where there were no losses to follow-up or where losses to follow-up were so small that findings would be unaffected by their inclusion. This should be answered no where a study does not report the number of patients lost to follow-up.</i>	Yes = 1 No = 0
10	<i>Have actual probability values been reported (e.g. 0.035 rather than &lt;0.05) for the main outcomes except where the probability value is less than 0.001?</i>	Yes = 1 No = 0

<b>External validity</b>		
11	<i>Were the subjects asked to participate in the study representative of the entire population from which they were recruited?</i> The study must identify the source population for patients and describe how the patients were selected. Patients would be representative if they comprised the entire source population, an unselected sample of consecutive patients, or a random sample. Random sampling is only feasible where a list of all members of the relevant population exists. Where a study does not report the proportion of the source population from which the patients are derived, the question should be answered as unable to determine.	Yes = 1 No = 0 Unable to determine = 0
12	<i>Were those subjects who were prepared to participate representative of the entire population from which they were recruited?</i> The proportion of those asked who agreed should be stated. Validation that the sample was representative would include demonstrating that the distribution of the main confounding factors was the same in the study sample and the source population.	Yes = 1 No = 0 Unable to determine = 1
13	<i>Were the staff, places, and facilities where the patients were treated, representative of the treatment the majority of patients receive?</i> For the question to be answered yes the study should demonstrate that the intervention was representative of that in use in the source population. The question should be answered no if, for example, the intervention was undertaken in a specialist centre unrepresentative of the hospitals most of the source population would attend.	Yes = 1 No = 0 Unable to determine = 0
<b>Internal validity - bias</b>		
14	<i>Was an attempt made to blind study subjects to the intervention they have received?</i> For studies where the patients would have no way of knowing which intervention they received, this should be answered yes.	Yes = 0 No = 1 Unable to determine = 0
15	<i>Was an attempt made to blind those measuring the main outcomes of the intervention?</i>	Yes = 1 No = 0 Unable to determine = 0
16	<i>If any of the results of the study were based on "data dredging", was this made clear?</i> Any analyses that had not been planned at the outset of the study should be clearly indicated. If no retrospective unplanned subgroup analyses were reported, then answer yes.	Yes = 1 No = 0 Unable to determine = 0
17	<i>In trials and cohort studies, do the analyses adjust for different lengths of follow-up of patients, or in case-control studies, is the time period between the intervention and outcome the same for cases and controls?</i> Where follow-up was the same for all study patients the answer should be yes. If different lengths of follow-up were adjusted for by, for example, survival analysis the answer should be yes. Studies where differences in follow-up are ignored should be answered no.	Yes = 1 No = 0 Unable to determine = 0
18	<i>Were the statistical tests used to assess the main outcomes appropriate?</i> The statistical techniques used must be appropriate to the data. For example nonparametric methods should be used for small sample sizes. Where little statistical analysis has been undertaken but where there is no evidence of bias, the question should be answered yes. If the distribution of the data (normal or	Yes = 1 No = 0 Unable to determine = 0

	not) is not described it must be assumed that the estimates used were appropriate and the question should be answered yes.	
19	<i>Was compliance with the intervention/s reliable?</i> Where there was noncompliance with the allocated treatment or where there was contamination of one group, the question should be answered no. For studies where the effect of any misclassification was likely to bias any association to the null, the question should be answered yes.	Yes = 1 No = 0 Unable to determine = 0
20	<i>Were the main outcome measures used accurate (valid and reliable)?</i> For studies where the outcome measures are clearly described, the question should be answered yes. For studies which refer to other work or that demonstrates the outcome measures are accurate, the question should be answered as yes.	Yes = 1 No = 0 Unable to determine = 0
<b>Internal validity - confounding (selection bias)</b>		
21	<i>Were the patients in different intervention groups (trials and cohort studies) or were the cases and controls (case-control studies) recruited from the same population?</i> For example, patients for all comparison groups should be selected from the same hospital. The question should be answered unable to determine for cohort and case-control studies where there is no information concerning the source of patients included in the study.	Yes = 1 No = 0 Unable to determine = 0
22	<i>Were study subjects in different intervention groups (trials and cohort studies) or were the cases and controls (case-control studies) recruited over the same period of time?</i> For a study which does not specify the time period over which patients were recruited, the question should be answered as unable to determine.	Yes = 1 No = 0 Unable to determine = 0
23	<i>Were study subjects randomized to intervention groups?</i> Studies which state that subjects were randomized should be answered yes except where method of randomization would not ensure random allocation. For example alternate allocation would score no because it is predictable.	Yes = 0 No = 1 Unable to determine = 0
24	<i>Was the randomized intervention assignment concealed from both patients and health care staff until recruitment was complete and irrevocable?</i> All nonrandomized studies should be answered no. If assignment was concealed from patients but not from staff, it should be answered no.	Yes = 0 No = 1 Unable to determine = 0
25	<i>Was there adequate adjustment for confounding in the analyses from which the main findings were drawn?</i> This question should be answered no for trials if: the main conclusions of the study were based on analyses of treatment rather than intention to treat; the distribution of known confounders in the different treatment groups was not described; or the distribution of known confounders differed between the treatment groups but was not taken into account in the analyses. In non-randomized studies if the effect of the main confounders was not investigated or confounding was demonstrated but no adjustment was made in the final analyses the question should be answered as no.	Yes = 1 No = 0 Unable to determine = 0
26	<i>Were losses of patients to follow-up taken into account?</i> If the numbers of patients lost to follow-up are not reported, the question should be answered as unable to determine. If the proportion lost to follow-up was too small to affect the main findings, the question should be answered yes.	Yes = 0 No = 1 Unable to determine = 0
<b>Power</b>		

27*	<i>Did the study have sufficient power to detect a clinically important effect where the probability value for a difference being due to chance is less than 5%? Sample sizes have been calculated to detect a difference of x% and y%.</i>	Yes = 0 No = 1 Unable to determine = 0
-----	---	--

SCORE=22

Clement et al.

Item	Criteria	Possible Answers
<b>Reporting</b>		
1	<i>Is the hypothesis/aim/objective of the study clearly described?</i>	Yes = 1 No = 0
2	<i>Are the main outcomes to be measured clearly described in the Introduction or Methods section? If the main outcomes are first mentioned in the Results section, the question should be answered no.</i>	Yes = 1 No = 0
3	<i>Are the characteristics of the patients included in the study clearly described? In cohort studies and trials, inclusion and/or exclusion criteria should be given. In case-control studies, a case-definition and the source for controls should be given.</i>	Yes = 1 No = 0
4	<i>Are the interventions of interest clearly described? Treatments and placebo (where relevant) that are to be compared should be clearly described.</i>	Yes = 1 No = 0
5	<i>Are the distributions of principal confounders in each group of subjects to be compared clearly described? A list of principal confounders is provided.</i>	Yes = 0 Partially = 1 No = 0
6	<i>Are the main findings of the study clearly described? Simple outcome data (including denominators and numerators) should be reported for all major findings so that the reader can check the major analyses and conclusions. (This question does not cover statistical tests which are considered below).</i>	Yes = 1 No = 0
7	<i>Does the study provide estimates of the random variability in the data for the main outcomes? In non-normally distributed data the interquartile range of results should be reported. In normally distributed data the standard error, standard deviation or confidence intervals should be reported. If the distribution of the data is not described, it must be assumed that the estimates used were appropriate and the question should be answered yes.</i>	Yes = 1 No = 0
8	<i>Have all important adverse events that may be a consequence of the intervention been reported? This should be answered yes if the study demonstrates that there was a comprehensive attempt to measure adverse events. (A list of possible adverse events is provided).</i>	Yes = 0 No = 1
9	<i>Have the characteristics of patients lost to follow-up been described? This should be answered yes where there were no losses to follow-up or where losses to follow-up were so small that findings would be unaffected by their inclusion. This should be answered no where a study does not report the number of patients lost to follow-up.</i>	Yes = 1 No = 0
10	<i>Have actual probability values been reported (e.g. 0.035 rather than &lt;0.05) for the main outcomes except where the probability value is less than 0.001?</i>	Yes = 1 No = 0
<b>External validity</b>		

11	<i>Were the subjects asked to participate in the study representative of the entire population from which they were recruited?</i> The study must identify the source population for patients and describe how the patients were selected. Patients would be representative if they comprised the entire source population, an unselected sample of consecutive patients, or a random sample. Random sampling is only feasible where a list of all members of the relevant population exists. Where a study does not report the proportion of the source population from which the patients are derived, the question should be answered as unable to determine.	Yes = 1 No = 0 Unable to determine = 0
12	<i>Were those subjects who were prepared to participate representative of the entire population from which they were recruited?</i> The proportion of those asked who agreed should be stated. Validation that the sample was representative would include demonstrating that the distribution of the main confounding factors was the same in the study sample and the source population.	Yes = 0 No = 0 Unable to determine = 1
13	<i>Were the staff, places, and facilities where the patients were treated, representative of the treatment the majority of patients receive?</i> For the question to be answered yes the study should demonstrate that the intervention was representative of that in use in the source population. The question should be answered no if, for example, the intervention was undertaken in a specialist centre unrepresentative of the hospitals most of the source population would attend.	Yes = 1 No = 0 Unable to determine = 0
<b>Internal validity - bias</b>		
14	<i>Was an attempt made to blind study subjects to the intervention they have received?</i> For studies where the patients would have no way of knowing which intervention they received, this should be answered yes.	Yes = 0 No = 1 Unable to determine = 0
15	<i>Was an attempt made to blind those measuring the main outcomes of the intervention?</i>	Yes = 1 No = 0 Unable to determine = 0
16	<i>If any of the results of the study were based on "data dredging", was this made clear?</i> Any analyses that had not been planned at the outset of the study should be clearly indicated. If no retrospective unplanned subgroup analyses were reported, then answer yes.	Yes = 1 No = 0 Unable to determine = 0
17	<i>In trials and cohort studies, do the analyses adjust for different lengths of follow-up of patients, or in case-control studies, is the time period between the intervention and outcome the same for cases and controls?</i> Where follow-up was the same for all study patients the answer should be yes. If different lengths of follow-up were adjusted for by, for example, survival analysis the answer should be yes. Studies where differences in follow-up are ignored should be answered no.	Yes = 1 No = 0 Unable to determine = 0
18	<i>Were the statistical tests used to assess the main outcomes appropriate?</i> The statistical techniques used must be appropriate to the data. For example nonparametric methods should be used for small sample sizes. Where little statistical analysis has been undertaken but where there is no evidence of bias, the question should be answered yes. If the distribution of the data (normal or not) is not described it must be assumed that the estimates used were	Yes = 0 No = 1 Unable to determine = 0

	appropriate and the question should be answered yes.	
19	<i>Was compliance with the intervention/s reliable?</i> Where there was noncompliance with the allocated treatment or where there was contamination of one group, the question should be answered no. For studies where the effect of any misclassification was likely to bias any association to the null, the question should be answered yes.	Yes = 0 No = 1 Unable to determine = 0
20	<i>Were the main outcome measures used accurate (valid and reliable)?</i> For studies where the outcome measures are clearly described, the question should be answered yes. For studies which refer to other work or that demonstrates the outcome measures are accurate, the question should be answered as yes.	Yes = 0 No = 1 Unable to determine = 0
<b>Internal validity - confounding (selection bias)</b>		
21	<i>Were the patients in different intervention groups (trials and cohort studies) or were the cases and controls (case-control studies) recruited from the same population?</i> For example, patients for all comparison groups should be selected from the same hospital. The question should be answered unable to determine for cohort and case-control studies where there is no information concerning the source of patients included in the study.	Yes = 1 No = 0 Unable to determine = 0
22	<i>Were study subjects in different intervention groups (trials and cohort studies) or were the cases and controls (case-control studies) recruited over the same period of time?</i> For a study which does not specify the time period over which patients were recruited, the question should be answered as unable to determine.	Yes = 1 No = 0 Unable to determine = 0
23	<i>Were study subjects randomized to intervention groups?</i> Studies which state that subjects were randomized should be answered yes except where method of randomization would not ensure random allocation. For example alternate allocation would score no because it is predictable.	Yes = 0 No = 1 Unable to determine = 0
24	<i>Was the randomized intervention assignment concealed from both patients and health care staff until recruitment was complete and irrevocable?</i> All nonrandomized studies should be answered no. If assignment was concealed from patients but not from staff, it should be answered no.	Yes = 0 No = 1 Unable to determine = 0
25	<i>Was there adequate adjustment for confounding in the analyses from which the main findings were drawn?</i> This question should be answered no for trials if: the main conclusions of the study were based on analyses of treatment rather than intention to treat; the distribution of known confounders in the different treatment groups was not described; or the distribution of known confounders differed between the treatment groups but was not taken into account in the analyses. In non-randomized studies if the effect of the main confounders was not investigated or confounding was demonstrated but no adjustment was made in the final analyses the question should be answered as no.	Yes = 1 No = 0 Unable to determine = 0
26	<i>Were losses of patients to follow-up taken into account?</i> If the numbers of patients lost to follow-up are not reported, the question should be answered as unable to determine. If the proportion lost to follow-up was too small to affect the main findings, the question should be answered yes.	Yes = 1 No = 0 Unable to determine = 0
<b>Power</b>		
27*	<i>Did the study have sufficient power to detect a clinically important effect</i>	Yes = 0

	where the probability value for a difference being due to chance is less than 5%? Sample sizes have been calculated to detect a difference of x% and y%.	No = 1 Unable to determine = 0
--	--	-----------------------------------

SCORE=18

**Boukhris et al.**

Item	Criteria	Possible Answers
<b>Reporting</b>		
1	<i>Is the hypothesis/aim/objective of the study clearly described?</i>	Yes = 1 No = 0
2	<i>Are the main outcomes to be measured clearly described in the Introduction or Methods section? If the main outcomes are first mentioned in the Results section, the question should be answered no.</i>	Yes = 1 No = 0
3	<i>Are the characteristics of the patients included in the study clearly described? In cohort studies and trials, inclusion and/or exclusion criteria should be given. In case-control studies, a case-definition and the source for controls should be given.</i>	Yes = 1 No = 0
4	<i>Are the interventions of interest clearly described? Treatments and placebo (where relevant) that are to be compared should be clearly described.</i>	Yes = 1 No = 0
5	<i>Are the distributions of principal confounders in each group of subjects to be compared clearly described? A list of principal confounders is provided.</i>	Yes = 0 Partially = 1 No = 0
6	<i>Are the main findings of the study clearly described? Simple outcome data (including denominators and numerators) should be reported for all major findings so that the reader can check the major analyses and conclusions. (This question does not cover statistical tests which are considered below).</i>	Yes = 1 No = 0
7	<i>Does the study provide estimates of the random variability in the data for the main outcomes? In non-normally distributed data the interquartile range of results should be reported. In normally distributed data the standard error, standard deviation or confidence intervals should be reported. If the distribution of the data is not described, it must be assumed that the estimates used were appropriate and the question should be answered yes.</i>	Yes = 1 No = 0
8	<i>Have all important adverse events that may be a consequence of the intervention been reported? This should be answered yes if the study demonstrates that there was a comprehensive attempt to measure adverse events. (A list of possible adverse events is provided).</i>	Yes = 0 No = 1
9	<i>Have the characteristics of patients lost to follow-up been described? This should be answered yes where there were no losses to follow-up or where losses to follow-up were so small that findings would be unaffected by their inclusion. This should be answered no where a study does not report the number of patients lost to follow-up.</i>	Yes = 1 No = 0
10	<i>Have actual probability values been reported (e.g. 0.035 rather than &lt;0.05) for the main outcomes except where the probability value is less than 0.001?</i>	Yes = 1 No = 0
<b>External validity</b>		



11	<i>Were the subjects asked to participate in the study representative of the entire population from which they were recruited?</i> The study must identify the source population for patients and describe how the patients were selected. Patients would be representative if they comprised the entire source population, an unselected sample of consecutive patients, or a random sample. Random sampling is only feasible where a list of all members of the relevant population exists. Where a study does not report the proportion of the source population from which the patients are derived, the question should be answered as unable to determine.	Yes = 0 No = 1 Unable to determine = 0
12	<i>Were those subjects who were prepared to participate representative of the entire population from which they were recruited?</i> The proportion of those asked who agreed should be stated. Validation that the sample was representative would include demonstrating that the distribution of the main confounding factors was the same in the study sample and the source population.	Yes = 0 No = 1 Unable to determine = 0
13	<i>Were the staff, places, and facilities where the patients were treated, representative of the treatment the majority of patients receive?</i> For the question to be answered yes the study should demonstrate that the intervention was representative of that in use in the source population. The question should be answered no if, for example, the intervention was undertaken in a specialist centre unrepresentative of the hospitals most of the source population would attend.	Yes = 1 No = 0 Unable to determine = 0
<b>Internal validity - bias</b>		
14	<i>Was an attempt made to blind study subjects to the intervention they have received?</i> For studies where the patients would have no way of knowing which intervention they received, this should be answered yes.	Yes = 0 No = 1 Unable to determine = 0
15	<i>Was an attempt made to blind those measuring the main outcomes of the intervention?</i>	Yes = 1 No = 0 Unable to determine = 0
16	<i>If any of the results of the study were based on "data dredging", was this made clear?</i> Any analyses that had not been planned at the outset of the study should be clearly indicated. If no retrospective unplanned subgroup analyses were reported, then answer yes.	Yes = 1 No = 0 Unable to determine = 0
17	<i>In trials and cohort studies, do the analyses adjust for different lengths of follow-up of patients, or in case-control studies, is the time period between the intervention and outcome the same for cases and controls?</i> Where follow-up was the same for all study patients the answer should be yes. If different lengths of follow-up were adjusted for by, for example, survival analysis the answer should be yes. Studies where differences in follow-up are ignored should be answered no.	Yes = 1 No = 0 Unable to determine = 0
18	<i>Were the statistical tests used to assess the main outcomes appropriate?</i> The statistical techniques used must be appropriate to the data. For example nonparametric methods should be used for small sample sizes. Where little statistical analysis has been undertaken but where there is no evidence of bias, the question should be answered yes. If the distribution of the data (normal or not) is not described it must be assumed that the estimates used were	Yes = 1 No = 0 Unable to determine = 0

	appropriate and the question should be answered yes.	
19	<i>Was compliance with the intervention/s reliable?</i> Where there was noncompliance with the allocated treatment or where there was contamination of one group, the question should be answered no. For studies where the effect of any misclassification was likely to bias any association to the null, the question should be answered yes.	Yes = 1 No = 0 Unable to determine = 0
20	<i>Were the main outcome measures used accurate (valid and reliable)?</i> For studies where the outcome measures are clearly described, the question should be answered yes. For studies which refer to other work or that demonstrates the outcome measures are accurate, the question should be answered as yes.	Yes = 0 No = 1 Unable to determine = 0
<b>Internal validity - confounding (selection bias)</b>		
21	<i>Were the patients in different intervention groups (trials and cohort studies) or were the cases and controls (case-control studies) recruited from the same population?</i> For example, patients for all comparison groups should be selected from the same hospital. The question should be answered unable to determine for cohort and case-control studies where there is no information concerning the source of patients included in the study.	Yes = 1 No = 0 Unable to determine = 0
22	<i>Were study subjects in different intervention groups (trials and cohort studies) or were the cases and controls (case-control studies) recruited over the same period of time?</i> For a study which does not specify the time period over which patients were recruited, the question should be answered as unable to determine.	Yes = 1 No = 0 Unable to determine = 0
23	<i>Were study subjects randomized to intervention groups?</i> Studies which state that subjects were randomized should be answered yes except where method of randomization would not ensure random allocation. For example alternate allocation would score no because it is predictable.	Yes = 0 No = 1 Unable to determine = 0
24	<i>Was the randomized intervention assignment concealed from both patients and health care staff until recruitment was complete and irrevocable?</i> All nonrandomized studies should be answered no. If assignment was concealed from patients but not from staff, it should be answered no.	Yes = 0 No = 1 Unable to determine = 0
25	<i>Was there adequate adjustment for confounding in the analyses from which the main findings were drawn?</i> This question should be answered no for trials if: the main conclusions of the study were based on analyses of treatment rather than intention to treat; the distribution of known confounders in the different treatment groups was not described; or the distribution of known confounders differed between the treatment groups but was not taken into account in the analyses. In non-randomized studies if the effect of the main confounders was not investigated or confounding was demonstrated but no adjustment was made in the final analyses the question should be answered as no.	Yes = 1 No = 0 Unable to determine = 0
26	<i>Were losses of patients to follow-up taken into account?</i> If the numbers of patients lost to follow-up are not reported, the question should be answered as unable to determine. If the proportion lost to follow-up was too small to affect the main findings, the question should be answered yes.	Yes = 1 No = 0 Unable to determine = 0
<b>Power</b>		
27*	<i>Did the study have sufficient power to detect a clinically important effect</i>	Yes = 0

	<i>where the probability value for a difference being due to chance is less than 5%? Sample sizes have been calculated to detect a difference of x% and y%.</i>	No = 1 Unable to determine = 0
--	---	-----------------------------------

SCORE=19

Reference

1. Downs SH, Black N. The feasibility of creating a checklist for the assessment of the methodological quality both of randomised and non-randomised studies of health care interventions. *J Epidemiol Community Health* 1998;52:377-84.

**Annexe 11. Certificat d'approbation du comité d'éthique et autorisation du comité d'accès à l'information**