

Université de Montréal

Exposition à la caféine durant la grossesse :

**Les facteurs prédictifs de la consommation et association aux issues
indésirables de grossesse**

Par

Rihab GAMAOUN

Université de Montréal

Faculté de pharmacie

Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures

en vue de l'obtention du grade de Maîtrise

en Sciences Pharmaceutiques

option médicaments et santé des populations

Février, 2013

© Rihab GAMAOUN, 2013

Université de Montréal

Faculté des études supérieures et postdoctorales

Ce mémoire intitulé :

Exposition à la caféine durant la grossesse :

Les facteurs prédictifs de la consommation et association aux issues indésirables de
grossesse

Présenté par :

Rihab GAMAOUN

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Dr Sylvie PERREAULT, président-rapporteur

Dr Anick BÉRARD, directeur de recherche

Dr Elham RAHME, membre du jury

Résumé

INTRODUCTION: Plusieurs études ont été menées sur le risque d'issus indésirables de grossesse associé à la prise de caféine durant la grossesse; cependant aucune étude n'a encore été réalisée sur les facteurs prédictifs de cette exposition. Pourtant, une prise en considération de ces facteurs augmenterait l'efficacité des recommandations nutritionnelles à ce sujet. En outre, peu d'études ont évalué le risque de nouveau-nés petits pour l'âge gestationnel (PAG) comparé aux autres issues indésirables de grossesse.

OBJECTIFS: 1) Déterminer la fréquence de la consommation de caféine durant la grossesse et ses facteurs prédictifs ; 2) quantifier l'association de cette exposition au risque de (PAG).

MÉTHODE: 3458 participantes ont été sélectionnées aléatoirement dans le Registre Québécois des Grossesses (RQG) créé par l'appariement de trois banques de données administratives : RAMQ, MED-ÉCHO et ISQ. Des analyses statistiques ont permis d'étudier les facteurs prédictifs de cette utilisation et une étude cas-témoins a permis de quantifier le risque de (PAG) qui lui est associé.

RÉSULTATS: 87,3% des participantes consommaient de la caféine avant leur grossesse et 71,4% durant. L'âge maternel avancé, le tabagisme, l'hypertension et les hospitalisations avant la grossesse sont des facteurs prédictifs de la consommation de caféine durant la grossesse. Une augmentation de 20% de risque de PAG a été observée [OR = 1,19; 95% IC (1,01–1,40)].

CONCLUSION: La consommation de caféine pendant la grossesse est répandue et la sécurité de cette utilisation doit être questionnée. Nos résultats suggèrent que la consommation de caféine durant la grossesse augmenterait le risque de PAG.

MOTS CLÉS : caféine, petit pour l'âge gestationnel (PAG), fréquence, déterminants.

Abstract

BACKGROUND: Several studies have been conducted on the association between several adverse pregnancy outcomes and caffeine intake during pregnancy; but, no study has yet been conducted on the predictors of such exposure. However, a consideration of these factors would contribute in making nutritional recommendations in this regard more efficient. In addition, few studies had evaluated the risk of small for gestational age infants (SGA) compared to other adverse pregnancy outcomes.

OBJECTIVES: 1) To determine the frequency of caffeine consumption during pregnancy and its predictors, 2) Quantify the association between SGA outcome and this exposure.

METHODS: 3458 participants were randomly selected from the Quebec Pregnancy Registry (QPR) created by the linking of three administrative databases: RAMQ, MED-ECHO and ISQ. Statistical analyzes were used to examine predictors of the use and case-control study was conducted to quantify the risk of SGA associated with it.

RESULTS: 87.3% of participants consumed caffeine prior to pregnancy and 71.4% during. Maternal age, smoking, hypertension and hospitalizations before pregnancy are predictors of caffeine consumption during pregnancy. A 20% increase in SGA risk was observed [OR = 1.19, 95% CI (1.01 - 1.40)].

CONCLUSION: Caffeine consumption during pregnancy is common and safety of this use must be questioned. Our results suggest that caffeine consumption during pregnancy increases the risk of SGA.

KEYWORDS: caffeine, frequency, predictors, small for gestational age (SGA).

Table des matières

Résumé	i
Abstract.....	ii
Table des matières	iii
Liste des tableaux	vi
Liste des figures	vii
Liste des abréviations	viii
Remerciements	x
1. REVUE DE LITTÉRATURE	3
1.1. EFFETS INDÉSIRABLES DU CAFÉ / DE LA CAFÉINE SUR LA SANTÉ	4
1.2. LE MÉTABOLISME DE LA CAFÉINE.....	6
1.2.1. CARACTÉRISTIQUES CHIMIQUES	6
1.2.2. PARTICULARITÉS DU MÉTABOLISME DE LA CAFÉINE DURANT LA GROSSESSE.....	8
1.3. LES RECOMMANDATIONS DES AGENCES GOUVERNEMENTALES	9
1.3.1. CANADA	9
1.3.2. ÉTATS-UNIS	9
1.3.3. ROYAUME-UNI.....	9
1.4. LA PRÉVALENCE DE LA CONSOMMATION DE CAFÉINE DANS LE MONDE .	10
1.5. LA PRÉVALENCE DE LA CONSOMMATION DE LA CAFÉINE AU CANADA....	12
1.6. LA PRÉVALENCE DE LA CONSOMMATION DE CAFÉINE CHEZ LES FEMMES ENCEINTES.....	16
1.7. LES FACTEURS PRÉDICTIFS DE LA CONSOMMATION DE CAFÉINE.....	18
1.8. ASSOCIATION ENTRE LA CAFÉINE ET LA NICOTINE	19
1.9. LES SOURCES DE LA CAFÉINE	20
1.9.1. PRINCIPALE SOURCE DE CAFFÉINE : LE CAFÉ	21
1.9.2. AUTRES SOURCES DE CAFÉINE.....	21
1.10. LA TENEUR EN CAFÉINE DANS LES BOISSONS	22
1.11. LA CATÉGORISATION DE LA CONSOMMATION DE CAFÉINE DANS LA LITTÉRATURE	24
1.12. ÉTAT DES CONNAISSANCES SUR LES EFFETS DE LA CONSOMMATION DE LA CAFÉINE DURANT LA GROSSESSE.....	26
1.13. DISCUSSION	36
1.14. CONCLUSION	38
2. PROTOCOLE DE RECHERCHE.....	39
2.1. OBJECTIFS SPÉCIFIQUES.....	40

2.2.	BASES DE DONNÉES	41
	Le Registre Québécois des Grossesses	41
	La Régie de l'Assurance de Maladies du Québec (RAMQ)	42
	Le Fichier de Maintenance et Exploitation des Données pour l'Étude de la Clientèle Hospitalière (MED-ÉCHO).....	43
	L'Institut de la Statistique du Québec (ISQ).....	43
2.3.	LE QUESTIONNAIRE AUTO-ADMINISTRÉ.....	44
2.5.	CRITÈRES DE SÉLECTION.....	48
2.6.	L'ENVOI DU QUESTIONNAIRE ET LE TAUX DE RÉPONSE	49
2.7.	ENTRÉE DES QUESTIONNAIRES ET CONFIDENTIALITÉ.....	51
2.8.	51	
2.9.	COMPARISON ENTRE LES RÉPONDANTES ET LES NON-RÉPONDANTES AU QUESTIONNAIRE.....	52
2.10.	DEVIS D'ÉTUDE	56
2.10.1.	PREMIÈRE ÉTUDE	56
2.10.2.	DEUXIÈME ÉTUDE	56
2.11.	OBJECTIFS	57
2.11.1.	Objectif 1: Estimer la prévalence de la consommation de caféine avant et pendant la grossesse, et identifier les facteurs prédictifs de la consommation de caféine pendant la grossesse.....	57
2.11.2.	Objectif 2: Quantifier le risque de nouveau-né petit pour l'âge gestationnel (PAG) associé à la consommation de caféine pendant la grossesse	59
2.12.	DÉFINITIONS DES VARIABLES.....	61
2.13.	ANALYSE DES DONNÉES	63
2.15.	CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES ET ATTESTATION DE CONSENTEMENT.....	67
3.	RÉSULTATS	68
4.	DISCUSSION	109
4.1.	MISE EN CONTEXTE.....	110
4.2.	IMPACTS DES RÉSULTATS.....	112
4.3.	RÉSUMÉ DES RÉSULTATS.....	116
4.4.	FORCES ET LIMITES.....	117
4.5.	PUISSANCE STATISTIQUE.....	120
4.6.	GÉNÉRALISABILITÉ.....	122
5.	BIBLIOGRAPHIE	i
6.	ANNEXES	xiv
	Annexe I – Versions française et anglaise du questionnaire.....	xiv
	Annexe II – Versions françaises et anglaise du formulaire de consentement	lxii
	Annexe III – Lettre d'approbation du Comité d'accès à l'information	lxx
	Annexe IV – Lettre d'approbation du comité d'éthique de la recherche du CHU Sainte- Justine	lxxv

Annexe V – Permissions pour l’inclusion et la reproduction des figures et des tableaux	lxxvi
Annexe VI – Accord des coauteurs pour l’inclusion des deux articles	lxxxiii
Annexe VII – Preuve de soumission d’article.....	lxxxv
Annexe VIII – Autorisation de rédaction de mémoire par articles	lxxxvii

Liste des tableaux

Tableau 1– La consommation de café par habitant: Canada vs Monde.....	12
Tableau 2– La consommation quotidienne moyenne (en grammes) de certaines boissons, selon le groupe d'âge et le sexe, population totale des ménages âgés de 19 ans ou plus, Canada, territoires non compris, 2004 ⁴⁶	13
Tableau 3 – Teneur en caféine dans divers aliments et boissons ²³	23
Tableau 4– Sommaire des principales études récentes sur la consommation de caféine pendant la grossesse et le risque de Petit pour l'Âge Gestationnel (PAG).....	32
Tableau 5– Sommaire des principales études récentes sur la consommation de caféine pendant la grossesse et le risque de Petit Poids à la Naissance (PPN).....	33
Tableau 6– Sommaire des principales études récentes sur l'association entre consommation de caféine pendant la grossesse et le risque de Malformations Congénitales Majeures (MCM) ..	34
Tableau 7- Comparaison des répondantes et des non répondantes aux questionnaires	53
Tableau 8– Résumé des objectifs et des variables de l'étude	61

Liste des figures

Figure 1– Principales voies du métabolisme de la caféine ²⁷	6
Figure 2 – Consommation annuelle par habitant en café dans le monde ⁴⁴	11
Figure 3– Pourcentage des individus dont la consommation de caféine quotidienne habituelle supérieure à 400 milligrammes, par sexe et par groupe d'âge, population à domicile âgée de 19 ans ou plus, Canada, territoires non compris, 2004 ⁴⁶	15
Figure 4– Évolution de la consommation des 3 principales sources de caféine aux Canada ⁶⁵	20
Figure 5– Informations concernant l'envoi de l'auto administré questionnaire.....	50

Liste des abréviations

CI	Confidence Interval
FDA	Agence fédérale américaine des produits alimentaires et médicamenteux
HR	Hazard Ratio
IC	Intervalle de Confiance
ISQ	Institut des Statistiques du Québec
MCM	Malformations Congénitales Majeures
MED-ÉCHO	Maintenance et exploitation des données pour l'étude de la clientèle hospitalière
NAM	Numéro d'Assurance Médicament
OR	Odd Ratio
PAG	Petit pour l'Âge Gestationnel
PPN	Petit Poids à la Naissance
QPR	Quebec Pregnancy Registry
RAMQ	Régime de l'Assurance Maladie du Québec
RQG	Registre Québécois des Grossesses
RR	Risque Relatif
SGA	Small for Gestational Age

Je dédie ce travail de fin d'études à mes très chers parents pour tout ce qu'ils m'ont donné dans la vie et l'excellent modèle qu'ils ont été. J'espère qu'ils trouveront dans ce modeste travail le signe de mon éternelle reconnaissance et mon profond amour ;

À mes très chers frères, pour l'affectueux soutien et les encouragements qu'ils m'ont prodigués tout au long de ces années. Merci d'avoir cru en moi ;

À mes deux neveux Lina et Youssef, pour toute la joie et l'amour qu'ils mettent dans ma vie, pour leur simple présence ;

À tous mes formateurs et tous ceux qui ont contribué à la réalisation de ce modeste travail.

Avec tous mes sentiments de reconnaissance et de gratitude.

Remerciements

C'est pour moi un réel plaisir de remercier toutes les personnes qui m'ont, de près ou de loin, d'une manière ou d'une autre, permis, par leur collaboration, leur soutien et leur avis judicieux, de mener à bien ce travail.

Je tiens à remercier les organismes qui ont subventionné mon projet de recherche : le Réseau de Recherche sur l'Usage des Médicaments (RQRUM) et les Fonds de recherche en Santé du Québec (FRSQ).

Je remercie également la Faculté des Études supérieures de l'Université de Montréal ainsi que le responsable de mon programme, Mr. LAMONTAGNE pour m'avoir octroyée une bourse de recrutement au programme de Maîtrise à la faculté de Pharmacie.

Ensuite, un exceptionnel remerciement à ma directrice de recherche, Dr. Anick BÉRARD, pour le chaleureux accueil et le remarquable encadrement auxquels j'ai eu droit au sein de son laboratoire. Sa disponibilité, son attention, ses conseils et ses encouragements m'ont été très précieux et profitables tout au long de ce travail. Merci pour tout.

Je prends aussi un réel plaisir à remercier chaleureusement tous mes collègues de laboratoire pour leur aide, leur soutien permanent et encouragement incessants.

Un gros merci particulier pour la biostatisticienne du laboratoire, Mrs Odile SHEEHY, pour son soutien durant le processus d'analyse de mes données et la résolution de différentes difficultés rencontrées. Un merci particulier à Sonia CHAABANE et Fatiha KARAM pour leurs conseils précieux et pour avoir toujours pris le temps, sans jamais tarder, de répondre à toutes mes questions. Merci également à Fabiano SANTOS, à Krystal MOUSSALY et Mary ABIGAIL-DE VERA pour leur écoute, leur disponibilité et toute la gaité qu'ils apportaient au laboratoire. Merci à Audrey-Ann RICHARD-TREAMBLAY et Katherine JOBIN-GERVAIS pour avoir partagé mon quotidien et l'agréable compagnie.

Un grand merci à mes parents pour leur appui et leur amour inconditionnel. Je leur dois beaucoup. Un merci particulier à mes frères pour avoir été là en tout temps et toute condition, et m'avoir supporté tout au long de mon parcours universitaire.

Ma gratitude s'étend au reste de ma famille ainsi que tous mes amis qui, de près comme de loin m'ont aidé et encouragé aux moments opportuns. Merci.

INTRODUCTION

La caféine est la substance psychoactive la plus consommée à travers le monde. Plus de 80% de la population mondiale en consomme sur une base quotidienne.^{1,2} Elle est également un des ingrédients nutritionnels les plus étudiés jusqu'à aujourd'hui; toutefois plusieurs questionnements et présomptions concernant ses éventuels effets néfastes sur la santé sont toujours discutés.³

La caféine est considérée dans une certaine mesure comme une drogue douce par sa capacité à altérer le comportement physique et psychologique du consommateur ainsi que par le phénomène de dépendance que la substance peut engendrer.⁴ La consommation élevée de caféine peut être justifiée par un nombre d'effets désirables que procure la substance et qui sont notamment l'amélioration de l'humeur et du fonctionnement cognitif et la réduction de la sensation de fatigue.⁵⁻¹⁰ De plus, plusieurs études récentes vont jusqu'à lui attribuer certains effets préventifs contre des maladies tel que le diabète de type 2 ou encore la maladie de Parkinson.¹¹

Bien que largement considérée comme non nocive, la caféine consommée à forte dose peut devenir néfaste pour la santé. En effet, un rapport publié par *l'Office de l'Alcoolisme et l'Abus de Substance de New York* suggère qu'une consommation élevée et continue de caféine peut être responsable de l'apparition d'un syndrome de sevrage chez le consommateur. Cette situation peut conduire à des cas d'agitation, de la nervosité, des spasmes musculaires, de la tachycardie et des troubles du système gastro-intestinales.¹²

De plus, les études menées sur les animaux ont montré une augmentation du risque de malformations congénitales lorsque la caféine est administrée à des rongeurs, à des doses de 250 mg ou plus. Ces doses élevées de caféine seraient associés entre autres à un retard de l'ossification du squelette et de malformation du palais.¹³ En outre, d'autres études menées sur les primates ont rapporté une association avec le risque d'avortement spontané, de mortinaissance, de retard de développement et de faible poids de naissance.¹⁴ Sur la base de ces associations, en 1980, la FDA a émis un avertissement concernant l'exposition à la caféine durant grossesse en dépit de l'absence de données pertinentes pour l'être humain. De plus,

plusieurs études ont démontré une importante augmentation de risque d'issues indésirables de grossesse liés à une forte consommation de caféine; comme par exemple celle conduite par Vik et al. qui a révélé que le risque de naissance PAG était presque doublé lorsque la mère avait un apport quotidien ≥ 300 mg de caféine dans le 3^{ème} trimestre [OR = 1,8; 95% IC (1,2–2,5)].¹⁵

Ces résultats laissent entendre que la caféine pourrait présenter un problème de santé publique, notamment en considérant les risques qu'elle peut présenter pour la santé des femmes enceintes et le bon déroulement de leur grossesse. À la lumière de ces hypothèses, et vu l'importance de cette consommation et son étendue, nous nous proposons d'étudier dans ce mémoire la sécurité de l'exposition à la caféine durant la grossesse pour la santé maternelle et fœtale en s'intéressant premièrement à l'étude des facteurs prédictifs de cette consommation; ces derniers sont d'une importance majeure afin d'adresser de meilleures recommandations nutritionnelles qui soit plus ciblées et efficaces pour les femmes enceintes; ensuite à évaluer l'importance de cette exposition dans l'augmentation de risque de certaines issues indésirables de grossesse. Et pour ceci, nous nous proposons dans un premier temps d'investiguer les facteurs prédictifs de la consommation de caféine durant la grossesse. Et dans un deuxième temps, nous évaluerons l'existence d'une relation causale entre l'exposition à la caféine durant la grossesse et le risque de nouveau-nés de faible poids pour l'âge gestationnel (PAG).

1. REVUE DE LITTÉRATURE

1.1. EFFETS INDÉSIRABLES DU CAFÉ / DE LA CAFÉINE SUR LA SANTÉ

La caféine consommée en hautes doses pourrait présenter certains risques pour la santé dont la sévérité peut varier. En effet, l'intoxication par la caféine est un cas d'urgence toxicologique assez fréquent aux États-Unis selon *l'Association Américaine des Centres de Contrôle des Intoxications*; 4183 cas d'empoisonnement suite à une forte consommation de caféine ont été rapportés dans son rapport annuel en 2007.¹⁶

Le rapport annuel 2007 de l'Association américaine des Centres de Contrôle de Poison a enregistré 5 448 appels concernant un empoisonnement relié à la consommation de caféine, dont 4 183 étaient liés à la caféine uniquement (c.-à-pas d'autres médicaments impliqués). Soixante pour cent (60 %) des cas ont 19 ans ou moins, 1 573 de ces événements ont été classés comme «intentionnels», 1 561 des cas ont nécessité un traitement médical dans un établissement de soins de santé. Plus d'un tiers (36%) de ces événements était considéré comme modéré ou majeur en terme de gravité, y compris un décès documenté.¹⁶

Les effets indésirables de la caféine sur la santé ont été confirmés dans plusieurs études animales depuis des décennies, notamment en ce qui concerne le développement foetal.¹⁷⁻¹⁹

Les études menées sur les animaux ont montré une augmentation du risque de malformations congénitales lorsque la caféine est administrée à des rongeurs, à des doses de 250 mg ou plus. Ces doses élevées de caféine seraient associées entre autres à un retard de l'ossification du squelette et de malformation du palais.¹³ En outre, d'autres études menées sur les primates ont rapporté une association avec le risque d'avortement spontané, de mortinaissance, de retard de développement et de faible poids de naissance.¹⁴ Sur la base de ces associations, en 1980, la FDA a publié un avertissement

concernant l'exposition à la caféine durant grossesse en dépit de l'absence de données pertinentes pour l'être humain.²⁰

Suite aux résultats rapportés par ces dernières, la question de l'innocuité de la caféine est devenue une question de santé publique. En conséquence, ceci a poussé plusieurs agences gouvernementales en conseil nutritionnel à réglementer les doses maximales de caféine ajoutées aux nutriments commerciaux et à rédiger des recommandations concernant la consommation de produits contenant de la caféine.²¹ En raison des changements physiologiques que connaissent les organismes des femmes enceintes et le risque potentiel pour la santé de leurs fœtus, ces dernières ont été généralement les premières ciblées par ces recommandations.^{20,22,23}

1.2. LE MÉTABOLISME DE LA CAFÉINE

1.2.1. CARACTÉRISTIQUES CHIMIQUES

La caféine (1,3,7-triméthylxanthine) est un alcaloïde présent dans plusieurs plantes.²⁴ Chez l'homme, la caféine est métabolisée principalement par l'enzyme CYP1A2 en théobromine (12%), paraxanthine (84%) et théophylline (4%).²⁵ Puisque la caféine est présente dans de nombreux aliments et ses taux sont très variables, la mesure des taux sanguins de ses trois métabolites est considéré comme un bon indicateur de la quantité de caféine consommée.²⁶

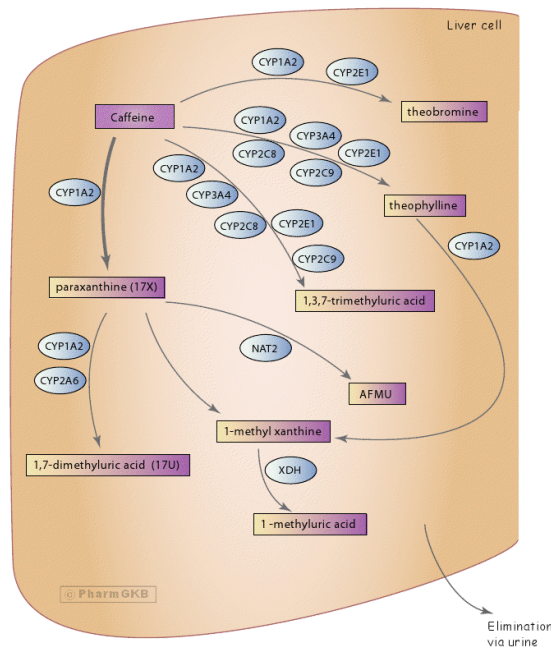


Figure 1– Principales voies du métabolisme de la caféine²⁷

La caféine est en outre une xanthine, ce qui explique son action antagoniste de l'adénosine.²⁸ Concernant son mode d'action, elle est l'antagoniste de récepteurs de l'adénosine qui est une hormone libérée localement et qui agit sur des récepteurs différents pour augmenter ou diminuer les concentrations cellulaires d'AMP cyclique. Les récepteurs de l'adénosine se trouvent dans tout le corps, y compris le cerveau, le système cardiovasculaire, respiratoire, rénales et gastro-intestinales, et dans le tissu adipeux. La caféine bloque non sélectivement les deux récepteurs de l'adénosine de façon compétitive et inhibe les actions de l'adénosine chez les personnes consommant la caféine à partir de sources alimentaires. L'adénosine agit pré-synaptiquement pour inhiber la libération neuronale de l'acétylcholine, la noradrénaline, la dopamine, gamma amino-butyrique, et de la sérotonine. La caféine libère donc la noradrénaline la dopamine et sérotonine dans le cerveau et augmente la circulation des catécholamines avec une levée de l'effet inhibiteur de l'adénosine sur ces systèmes.²⁹

Ce faisant, la caféine stimule le système nerveux central, entraînant une diminution de la somnolence, une augmentation de l'attention, une meilleure réflexion et une meilleure coordination globale du corps.³⁰ La caféine agit aussi sur le système nerveux périphérique en provoquant une force accrue de la contraction du muscle cardiaque.³¹ Lorsque la caféine est consommée en grande quantité, elle peut causer des effets secondaires tels que la nervosité, l'irritabilité, l'anxiété, des tremblements, insomnie et tachycardie.³²

Pour un adulte, la dose létale est estimée à 10g / jour (plus de 100 cafés).³³ Même si la dose létale est difficile à atteindre, les effets secondaires néfastes de la caféine peuvent survenir suite à une utilisation à long terme. Des études ont démontré que l'utilisation à long terme de la caféine augmenterait les risques de crise cardiaque, de mort subite et d'arythmie.³³

1.2.2. PARTICULARITÉS DU MÉTABOLISME DE LA CAFÉINE DURANT LA GROSSESSE

Compte tenu de la diffusion facile de la caféine à travers le placenta, de l'absence des enzymes responsables de la dégradation de la caféine chez le fœtus,³⁴ et du retard de l'élimination de caféine en période de grossesse suite à l'augmentation du taux d'œstrogènes,^{35,36} l'équilibre des taux de caféine entre le sang maternel et le sang fœtal s'opère rapidement et facilement.

En raison de toutes ces particularités, et sachant également que la caféine augmente aussi la concentration intracellulaire de 3'-5'-adénosine mono-phosphate cyclique (AMP cyclique) qui est un important second messenger dans le cycle cellulaire, cette dernière présente des risques d'interactions avec le développement du fœtus.³⁷ Cette préoccupation a été confirmée par de nombreuses études expérimentales menées sur des animaux et qui ont suggéré une association entre la consommation de caféine et certaines issues non désirables de la grossesse, tel que le retard de croissance et la prématurité.³⁸⁻⁴⁰

1.3. LES RECOMMANDATIONS DES AGENCES GOUVERNEMENTALES

1.3.1. CANADA

Au Canada, *l'Agence de La Santé Publique du Canada* recommande à toutes les femmes en âge de procréer de ne pas consommer plus de 300 mg de caféine / jour.²² Ce n'est qu'en 2010 que *l'Agence Canadienne de Nutrition* a émis d'autres recommandations qui ciblent davantage les femmes enceintes et leur indique que la consommation de la caféine est permise durant la grossesse à condition de ne pas dépasser les deux tasses de 8 onces de café (2 x 100 mg de caféine) / jour et que d'autres produits contenant de la caféine ne soient pas consommés.²³

1.3.2. ÉTATS-UNIS

En 1958, *l'Agence fédérale américaine des produits alimentaires et médicamenteux (FDA)* avait classé la caféine comme une substance généralement reconnue inoffensive (Generally Recognized as Safe). Mais en 1980, suite aux résultats d'une recherche expérimentale menée sur les animaux, la FDA a émis pour la première fois des recommandations aux femmes enceintes de minimiser leur consommation d'aliments et de médicaments contenant de la caféine de manière à ne pas dépasser les 200 mg de caféine / jour.²⁰

1.3.3. ROYAUME-UNI

En 1984, *L'agence Britannique des Standards en Nutrition* a à son tour émis des recommandations aux femmes enceintes concernant la consommation de la caféine. Dans un premier temps, le seuil maximal de caféine consommé par jour était de 300 mg / jour, ensuite en 2008 ce dernier a été revu pour 200 mg / jour. L'agence avait déclaré que la nouvelle dose minimiserait davantage les risques associés à la consommation de caféine.⁴¹

1.4. LA PRÉVALENCE DE LA CONSOMMATION DE CAFÉINE DANS LE MONDE

La caféine est la substance psychoactive la plus consommée à travers le monde. Plus de 80% de la population mondiale consomme de la caféine sur une base quotidienne.² Par contre, on trouve des différences de consommations moyennes rapportées dans la littérature. Ces différences peuvent être expliquées par plusieurs facteurs tels que des variations géographiques et culturelles. En plus, une estimation précise de l'exposition à la caféine est difficile en raison de la grande multiplicité des sources de caféine.

Dans l'étude de Fredholm et al.,⁴² les auteurs ont rapporté une consommation moyenne mondiale entre 70 et 76 mg / jour par habitant, cette moyenne varie entre 210 et 238 mg / jour en Amérique du Nord, et atteint les 400 mg / jour en Suède et en Finlande, et ce en comptant uniquement la principale source de caféine, à savoir le café.

Une autre étude rapporte que la moyenne de consommation quotidienne en caféine par personne aux États-Unis serait de 120 mg, ou 1,73 mg / kg de poids corporel.⁴³

Au Canada, selon *Statistiques Canada* en 2004, plus de 20% des hommes et 15% des femmes âgées entre 31 et 70 ans consomment au-delà de l'apport maximal recommandé de 400 mg (0,4 g) de caféine / jour (Figure 3).²³

Néanmoins, en règle générale un consensus a été établi dans la littérature de et une consommation quotidienne de 300 mg / jour de caféine (\pm 3 tasses) est considérée comme étant une consommation 'modérée' même pour les groupes de population connus pour être plus vulnérables tels que les enfants et les femmes enceintes.³³

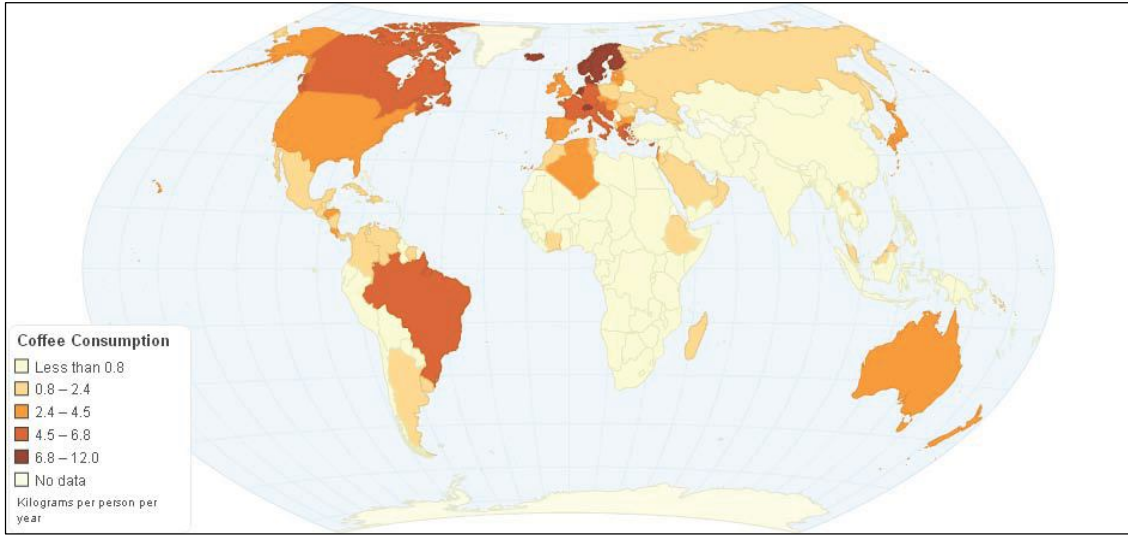


Figure 2 – Consommation annuelle par habitant en café dans le monde ⁴⁴

1.5. LA PRÉVALENCE DE LA CONSOMMATION DE LA CAFÉINE AU CANADA

En 2003, l'Association Canadienne du Café a mené une étude basée sur des entretiens téléphoniques auprès de 2500 canadiens de plus de 18 ans.⁴⁵

Selon cette étude, 63% des adultes canadiens consommeraient du café sur une base quotidienne, ce qui en fait la première boisson consommée au Canada.

Cette étude a aussi révélé que la consommation de caféine variait entre les différentes régions canadiennes: La plus grande prévalence de consommation quotidienne de café a été enregistré dans la province du Québec (70%), suivi par les Prairies (67%), la Colombie-Britannique (61%), l'Ontario (60%) et enfin le plus bas taux a été enregistré dans la région Atlantique (53%).

La consommation moyenne de café pour les Canadiens était de 2,6 tasses de café / jour et cette moyenne était non différentielle entre les hommes et les femmes (Tableau 1).

Tableau 1– La consommation de café par habitant: Canada vs Monde

	ISO	2007	2006	2005	2004	2003	2002	2001	2000	1999	1998	1997	1996	1995	1994
Monde	CAN	1.3	1.1	1.1	1.1	1.1	1.1	1.1	1.1	1.1	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
Canada	CAN	6.5	5.7	5.2	5.2	4.1	4.4	4.9	4.6	4.5	4.6	4.5	4.6	4.3	5.0

Unités: Kilogrammes par personne et par an ⁴⁴

Tableau 2– La consommation quotidienne moyenne (en grammes) de certaines boissons, selon le groupe d'âge et le sexe, population totale des ménages âgés de 19 ans ou plus, Canada, territoires non compris, 2004 ⁴⁶

	19 à 30 ans		31 à 50 ans		51 à 70 ans		71 ans et plus	
	Hommes	Femmes	Hommes	Femmes	Hommes	Femmes	Hommes	Femmes
	Grammes							
Consommation totale de boissons	2 610* †	2 056†	2 345* †	2 206†	2 051* †	1 891†	1 584 †	1 532†
Eau	1 045	1 000	861* †	1 065	705* †	840†	500* †	654†
Café	227*	183	451* †	375†	474*	364	365* †	270†
Thé	105*	136	131* †	178†	174* †	227†	246 †	262†
Boissons gazeuses ordinaires	304*	142	193* †	97†	115* †	62†	37 †	29†
Boissons–diète	32	44	61†	69†	53	55	39E*	13E†
Bière	300*	54	232* †	49	174* †	36 ^E	69E* †	9E†
Vin	19 ^E	18E	28	36†	52* †	34	27 †	20†
Spiritueux et liqueurs	8 ^E	8E	7E	6 ^E	8*	2E†	7E*	2E
Lait	201	178	158†	154	133†	120†	166	136
Boissons à base de lait	42 ^E	30	17E†	16†	11 ^E	18 ^E	6E†	8E†
Autres types de lait	F	8	6E	8 ^E	4E*	8 ^E	F	5 E
Jus de fruits	176*	136	108* †	86†	98	80	76 †	84
Jus de légumes	10	10	15	12	20	13	12	8
Boissons aux fruits	135	107	77* †	55†	31†	34†	31	32

Tableau 2 – La consommation quotidienne moyenne (en grammes) de certaines boissons, selon le groupe d'âge et le sexe, population totale des ménages âgés de 19 ans ou plus, Canada, territoires non compris, 2004⁴⁶

* valeur significativement différente de l'estimation pour les femmes du même âge ($p < 0,05$)

† valeur significativement différente de l'estimation pour le même sexe dans le groupe d'âge précédent ($p < 0,05$)

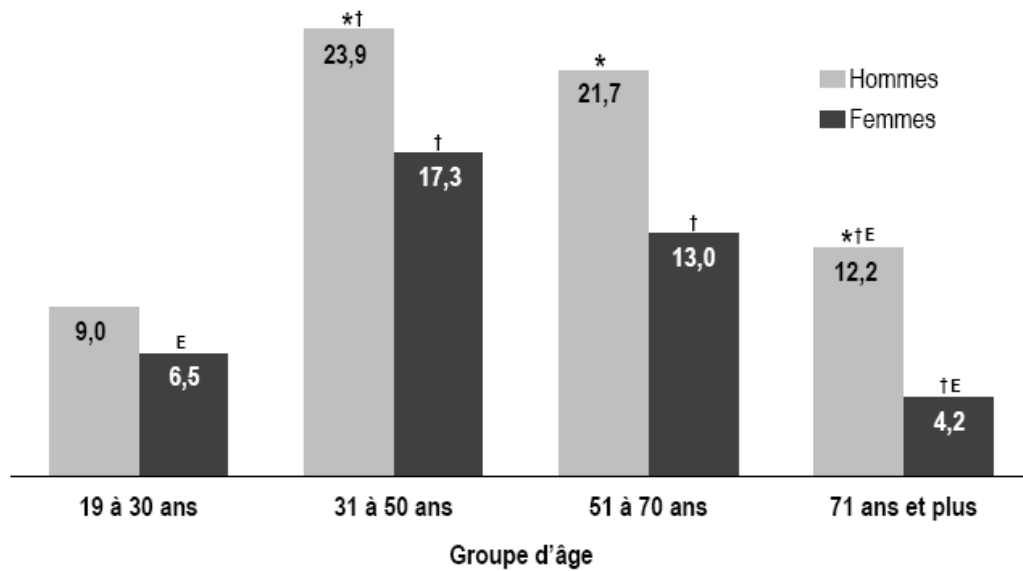
E à utiliser avec prudence (coefficient de variation de 16,6 % à 33,3 %)

F supprimé à cause de la très grande variabilité d'échantillonnage (coefficient de variation supérieur à 33,3 %)

Nota : Les jus de fruits et de légumes et les boissons rafraîchissantes alcoolisées (cooler en anglais) sont inclus dans la consommation totale de boissons.

Source : Enquête sur la santé dans les collectivités canadiennes – Nutrition, 2004.

Figure 3– Pourcentage des individus dont la consommation de caféine quotidienne habituelle supérieure à 400 milligrammes, par sexe et par groupe d'âge, population à domicile âgée de 19 ans ou plus, Canada, territoires non compris, 2004 ⁴⁶



* valeur significativement différente de l'estimation pour les femmes du même âge ($p < 0,05$)

† Valeur significativement différente de l'estimation pour le même sexe dans le groupe d'âge précédent ($p < 0,05$)

Remarques : Sont exclues les femmes qui étaient enceintes ou qui allaitaient. Deux valeurs aberrantes ont été éliminées dans le groupe de femmes de 31 à 50 ans (apport supérieur à 5 000 mg). Estimé par la méthode du NCI. La probabilité de consommer et la quantité consommée ont été corrigées pour tenir compte de la situation de fin de semaine / jour de semaine et d'usage du tabac.

Source : Enquête sur la santé dans les collectivités canadiennes – Nutrition.

1.6. LA PRÉVALENCE DE LA CONSOMMATION DE CAFÉINE CHEZ LES FEMMES ENCEINTES

Les données sur la consommation de caféine chez les femmes enceintes sont limitées.⁴⁷ Outre les données de quelques sondages ou études comme celles de Collier et al. et Clausson et al.,^{48,49} rares sont les études épidémiologiques qui ont étudié la prévalence de la consommation de caféine pendant la grossesse.

Selon la littérature, environ 92,6% des femmes enceintes consomment des boissons contenant de la caféine avant la grossesse et 74% d'entre elles maintiennent cette consommation dans le premier mois de grossesse.^{34,50}

D'autres études ont rapporté que les femmes enceintes réduisent leur consommation de caféine en début de grossesse.^{50,51} Cependant, la prévalence de la consommation de la caféine durant la grossesse demeure élevée, à savoir entre 70 et 80% des femmes enceintes consomment des quantités significatives de caféine durant la grossesse.⁵²

Selon l'étude de Fenster et al., 77% des femmes enceintes rapportent consommer en moyenne une tasse ou moins de café / jour (entre 1 et 100 mg de caféine / jour). En termes de consommation moyenne de café et thé durant les deuxième et troisième trimestres de la grossesse, elle semble sensiblement similaire au premier trimestre.³⁷

Selon une enquête de panel menée en 1999 aux États-Unis, les femmes enceintes consommeraient la moitié de la quantité de caféine consommée par les femmes en âge de procréer, à savoir respectivement 58 mg / jour versus 91 à 109 mg / jour.

Brooten et al. ont mené une enquête sur une population particulière, qui est celles des femmes enceintes dans une population urbaine clinique.⁵³ Cette étude a rapporté que 32% des femmes âgées entre 15 et 18 ans consommaient en moyenne 60 mg de caféine / jour (10 mg – 180 mg) et que la principale source de cette caféine était les boissons gazeuses, suivie par le thé, le café, le chocolat et le cacao; 33% des femmes âgées entre

19 et 22 ans consommaient en moyenne 51 mg de caféine / jour (6 mg – 140 mg) ; tandis que 37% des femmes âgées entre 23 et 50 en consommaient en moyenne 84 mg / jour (10 mg – 400 mg).

Une autre étude réalisée à Saskatoon a regardé un nombre de comportements à risque pour la santé pendant la première période de grossesse.⁵⁴ Cette étude a révélé que les substances pouvant présenter un risque pour la santé périnatale la plus couramment consommées durant la grossesse étaient la caféine (87%), suivie par l'alcool (46%), le tabac (30%) et enfin les médicaments psychotropes (7%).

Une étude similaire a été menée par Rebhan et al. en 2009 et a révélé qu'environ 9,8% des femmes enceintes sont des fumeuses; 25,3% consomment de l'alcool et 69,0% consomment des boissons contenant de la caféine durant la grossesse.⁵⁵ Ce qui confirme encore une fois que la caféine est la substance qui peut présenter un risque pour la santé périnatale la plus fréquemment consommée pendant la grossesse, sachant que ces pourcentages ne sont pas représentatifs de la consommation de caféine en l'Amérique du Nord, là où elle est la plus importante au monde.

Tous ces résultats confirment qu'il faut porter une attention particulière à la consommation de caféine durant la grossesse et qu'il est important de sensibiliser les femmes aux comportements maternels qui peuvent présenter un risque pour le bon déroulement de la grossesse en tenant compte de leurs réalités sociales et culturelles.

1.7. LES FACTEURS PRÉDICTIFS DE LA CONSOMMATION DE CAFÉINE

L'identification des facteurs prédictifs de la consommation de caféine est cruciale pour la conception de meilleures recommandations nutritionnelles pour les femmes enceintes. Cependant, aucune étude ayant pour objectif la détermination des facteurs prédictifs d'une forte consommation de caféine durant la grossesse n'a été publiée jusqu'à maintenant.

Toutes fois, on retrouve dans la littérature quelques études qui ont permis d'identifier quelques facteurs prédictifs de la consommation de caféine dans la population générale. Les rares facteurs prédictifs rapportés sont l'âge qui semble augmenter la probabilité d'être exposé à la caféine;⁵⁶ de même que le tabagisme et l'alcool qui seraient associés à une consommation plus élevée de caféine.⁵⁷

Parmi les autres prédicteurs de comportements à risque de manière générale, une étude menée sur la cohorte de Saskatoon a révélé qu'un faible niveau d'éducation, un faible revenu, le jeune âge, l'origine autochtone ou métisse et ayant déjà donné naissances seraient tous des facteurs prédictifs de la survenue de comportements à risque en début de grossesse.⁵⁴

Enfin, une association positive entre certains troubles alimentaires courants (tels que l'anorexie et la boulimie) et la consommation de caféine a aussi été rapportée dans l'étude de Ciapparelli et al. .⁵⁸

1.8. ASSOCIATION ENTRE LA CAFÉINE ET LA NICOTINE

Une forte corrélation a été notée entre le nombre de cigarettes fumées et le nombre de tasses de café consommées ($r = 0,99$) selon l'étude épidémiologique Framingham.⁵⁹

Selon l'étude de Cook, les gens qui fument consomment 50% plus de caféine que les non-fumeurs. Cependant, la nicotine augmenterait le métabolisme de ces sujets et réduiraient donc la concentration de caféine dans le sang.⁶⁰

Pour ces raisons, les fumeuses qui arrêtent le tabac durant leur grossesse devraient être plus vigilantes car une réduction de la consommation de tabac sans une réduction de la consommation de caféine pourrait conduire à des taux de caféine plus élevés que la normale dans le sang, et cette augmentation pourrait accentuer les effets nocifs potentiels de la consommation de caféine sur la santé du fœtus.⁶⁰

En outre, il a été prouvé que le tabagisme est un facteur de risque important pour de nombreux effets indésirables sur la reproduction, y compris le petit poids pour l'âge gestationnel (PAG),⁶¹ petit poids à la naissance (PPN) ainsi que les malformations congénitales majeures (MCM),^{62,63} et est également fortement corrélé avec la consommation de caféine.⁵⁷

1.9. LES SOURCES DE LA CAFÉINE

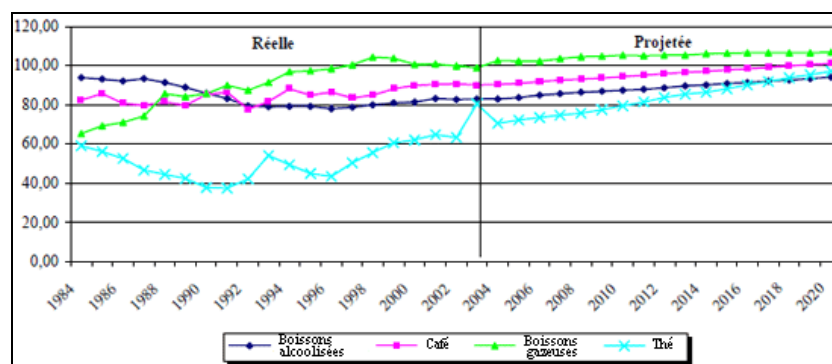
La caféine est un alcaloïde présent dans les graines, les feuilles et les fruits de près de 63 espèces de plantes partout dans le monde.²⁰ La caféine agit comme une défense naturelle de la plante contre les insectes et la concurrence des plantes environnantes.⁶⁴

En 2010, *Santé Canada* estimait que 60% de la caféine consommée par les Canadiens adultes venait du café, 30% du thé et 10% des boissons gazeuses, le chocolat et des médicaments.²³ Aux États-Unis par exemple, environ 80% des adultes consomment de la caféine sur une base quotidienne que ce soit dans le café ou le thé.²⁴

Cela rend le café, le thé et les boissons gazeuses contenant de la caféine les trois principales sources de caféine. Ils sont aussi les trois sources prises en compte dans la majorité des études épidémiologiques pour estimer la consommation moyenne de caféine / jour / habitant.

Un rapport de *l'Industrie Canadienne des Boissons Gazeuses* met en évidence l'importance de considérer les boissons gazeuses parmi les principales sources de caféine,⁶⁵ d'autant plus que leur consommation devient de plus en plus répandue comme l'indique le graphique (figure 4) ci-dessous.

Figure 4— Évolution de la consommation des 3 principales sources de caféine aux Canada⁶⁵



1.9.1. PRINCIPALE SOURCE DE CAFFÉINE : LE CAFÉ

Le taux de caféine dans le café varie selon les espèces de café. Les trois espèces les plus consommées à travers le monde sont le café 'Canephora', le café 'Arabica' et le café 'Liberica'. Le Café 'Canephora' est l'espèce dont les graines contiennent le plus de caféine (1,7% de caféine), tandis que ceux du café 'Liberica' et du café 'Arabica' contiennent respectivement 1,4% et 1,0% de caféine.²⁸

1.9.2. AUTRES SOURCES DE CAFÉINE

La caféine est également présente dans les feuilles de thé (*Camellia* genre), fèves de cacao (*Theobroma cacao*), les graines de guarana (*Paulliania cupana*) et les graines de cola (*Colanitida*).⁶⁶ Récemment, la caféine a été détectée même dans les fleurs de plusieurs espèces d'agrumes, tels que le pamplemousse et le citron.⁶⁴

1.10. LA TENEUR EN CAFÉINE DANS LES BOISSONS

La teneur en caféine dans les boissons diffère considérablement selon la nature de la caféine ajoutée, la préparation des aliments et la taille des portions. Pour cette raison, une large gamme de teneur en caféine se trouve dans les études scientifiques.⁵²

Selon *l'Agence Fédérale Américaine des Produits Alimentaires et Médicamenteux (FDA)* le café est la principale source de caféine aux États-Unis. Selon la même agence, une tasse de café typique (8 oz) contient entre 65 à 120 mg de caféine. Une canette de boisson énergétique contient entre 50–200 mg de caféine. Une tasse de thé (8 oz) contient entre 20–90 mg de caféine, tandis que le chocolat au lait contient entre 1–15 mg de caféine.²⁰ En ce qui concerne les boissons gazeuses contenant de la caféine, et selon une étude de Ford, un verre de cola contient environ 40 mg de caféine.⁶⁷

Toutefois, une estimation précise de la quantité de caféine consommée est très difficile à réaliser, de plus aucune distinction entre les boissons contenant de la caféine sur la base de leur qualité n'est pas prise en considération dans les études épidémiologiques.^{52,68} Ce qui représente un biais d'estimation de la consommation de caféine.

Tableau 3 – Teneur en caféine dans divers aliments et boissons²³

Boisson ou aliment	Portion	Teneur en caféine
Café filtre	1 tasse (237 ml)	179 mg
Café infusé	1 tasse (237 ml)	135 mg
Café percolateur	1 tasse (237 ml)	118 mg
Café soluble (instantané)	1 tasse (237 ml)	de 75 mg à 106 mg
Café espresso	1/5 de tasse (50 ml)	89 mg*
Boisson gazeuse de type cola	355 ml (1 canette)	de 36 mg à 50 mg
Thé	1 tasse (250 ml)	de 30 mg à 50 mg
Chocolat pour la cuisson	100 g	de 90 mg à 200 mg

1.11. LA CATÉGORISATION DE LA CONSOMMATION DE CAFÉINE DANS LA LITTÉRATURE

La consommation de caféine considérée comme «habituelle» ou «de base» par habitant selon la FDA équivaut à une moyenne de 120 mg / jour pour les adultes. Une autre façon d'estimer cette quantité serait de compter 1,73 mg / kg poids corporel / jour.²⁰

La consommation «modérée» de caféine est d'un maximum de 300 mg / jour – selon la même agence, et cette quantité est considérée comme étant sans danger pour la plupart des adultes. Cependant, il semble que la consommation de caféine considérée acceptable dépend également de plusieurs facteurs comme le poids corporel et l'état physique de la personne.²⁰

Dans les études épidémiologiques, la caféine a souvent été considérée soit «modérée» ou «élevée». Cependant, les limites de ces catégories diffèrent largement d'une étude à l'autre (200 mg / jour versus 300 mg / jour).⁶⁸ Toutefois, toutes les études épidémiologiques et les recommandations gouvernementales font consensus sur le fait qu'une consommation > 300 mg de caféine par jour est considérée une consommation élevée, notamment chez la femme enceinte.

Ces divergences d'appréciation de la caféine sont en fait un facteur limitant la possibilité de comparer les résultats entre les différentes études épidémiologiques. Et connaissant cette difficulté d'appréciation du niveau de caféine consommé, nous avons décidé d'étudier dans un premier temps toute prise de caféine en la comparant à pas de consommation du tout; et dans un deuxième temps d'étudier les différents niveaux de consommations selon les recommandations des agences de nutritons, à savoir :

2 catégories de consommation modérée de caféine :

- 1 – 100 mg de caféine
- 101-300 mg de caféine / jour

Une catégorie de consommation élevée de caféine :

- 300 mg de caféine / jour.

1.12. ÉTAT DES CONNAISSANCES SUR LES EFFETS DE LA CONSOMMATION DE LA CAFÉINE DURANT LA GROSSESSE

Association entre la consommation de caféine durant la grossesse et le risque de petit poids pour l'âge gestationnel (PAG)

Les études épidémiologiques examinant l'association entre la consommation de caféine et le risque de nouveau-nés petits pour leur âge gestationnel (PAG) sont rares et la plupart des résultats existants n'ont pas été concluant.^{15,61,69} Le PAG est un bon indicateur de la santé périnatale,⁷⁰ il désigne les nouveau-nés dont le poids est trop petit pour leur âge gestationnel, plus précisément si leur poids à la naissance ajusté pour leur âge gestationnel et leur sexe est inférieur au 10ème percentile d'après les courbes de croissance d'un pays donné.⁷¹ Cela signifie qu'une meilleure compréhension de l'exposition liée à la caféine pourrait aider à réduire la morbidité infantile et aiderait la planification des soins de santé.

Bien que d'autres études récentes aient examiné l'association entre la consommation de caféine pendant la grossesse et le risque de PAG, (tableau 4) les résultats sont difficilement comparables en raison d'importantes différences de méthodologie.

Klebanoff et al. ont mesuré la consommation de caféine en utilisant du sérum paraxanthine au troisième trimestre,⁶⁹ (tableau 4) malgré le fait que cette méthode est plus fiable que la consommation déclarée, elle ne reflète toutefois que l'exposition récente. En outre, Klebanoff et al. ont aussi utilisé des échantillons de sang qui avaient été entreposés depuis 30 ans, ce qui pourrait potentiellement conduire à abaisser la qualité des prélèvements. Cette étude a révélé que l'augmentation de la concentration sérique de paraxanthine était associée à un risque accru de donner naissance à un enfant PAG.⁷²

Vik et al. ont recueilli de façon prospective la consommation de caféine à l'aide d'un journal de bord et ont évalué l'apport moyen de consommation de caféine entre la 17 et la 33^{ème} semaine de grossesse.¹⁵ (Tableau 4) Le statut de tabagisme a été considéré mais recueilli uniquement en début de grossesse. Cette étude a révélé que le risque de naissance PAG était presque doublé lorsque la mère avait un apport quotidien \geq 300 mg de caféine dans le 3^{ème} trimestre [OR = 1,8; 95% IC (1,2–2,5)].

En ce qui concerne Parazzini et al.,⁶¹ (tableau 4) la consommation de caféine a été basée sur la consommation maternelle auto-déclarée de café, thé et sodas, et a été analysé \leq 3 tasses / jour versus $>$ 3 tasses / jour. Sans tenir compte du statut de tabagisme, les risques PAG ont été estimées à [OR = 1,2; 95% IC (0,8–1,8)] pour la consommation de trois tasses ou plus de café / jour pendant le 1^{er} et 2^{ème} trimestre, et [OR = 0,9; 95% IC (0,6–1,4)] pour le 3^{ème} trimestre de grossesse.

Association entre la consommation de caféine durant la grossesse et le risque de petit poids à la naissance (PPN)

Le faible poids de naissance est défini comme un poids inférieur à 2500 grammes à la naissance.⁵² Il existe toujours une controverse quant à l'impact de la consommation de caféine pendant la grossesse sur le poids de naissance du bébé.

En effet, après ajustement pour le tabagisme, considéré comme une variable confusionnelle importante, certaines études aient rapporté une association entre la consommation de caféine et le risque de PPN; alors que d'autres n'ont trouvé aucune association statistiquement significative même pour une consommation maternelle considérable en caféine (\geq 300 mg/ jour). (Tableau 5)

Par exemple, dans l'étude de Fenster et al. les auteurs rapportent une tendance à l'augmentation de risque de PPN suite à une consommation élevée de caféine durant la grossesse [OR = 2,05; 95% IC (0,86–4,88)].³⁷ (Tableau 5) Alors que dans l'étude de Fortier et al., aucune association statistiquement significative n'a été rapportée.⁷³ (Tableau 5) Une autre étude menée par Enfant–Rivard et al. fait état d'une diminution du

poids à la naissance de 38g (95% IC 8–68) pour chaque palier de 100 mg de caféine consommée pendant le 3^{ème} trimestre de la grossesse.⁷⁴ (Tableau 5)

Une fois de plus, les résultats de ces études peuvent différer en raison de leur différentes méthodologies telles que la manière utilisée pour estimer la consommation de caféine, le devis d'étude ou encore leur tailles d'échantillons.

Association entre la consommation de caféine durant la grossesse et le risque de prématurité

Une naissance prématurée est définie comme un accouchement survenu à moins de 37 semaines de grossesse calculé à partir du premier jour de la dernière menstruation.⁵²

Dans l'étude de Clausson et al.,⁴⁸ 873 femmes enceintes ont été interrogé entre 6–12 semaines de grossesse et ensuite à 32–34 semaines de grossesse afin de recueillir des données sur leur exposition à la caféine durant la grossesse. Selon les auteurs, il n'y aurait pas d'association entre la durée moyenne de la grossesse et la consommation de caféine.

Dans l'étude Klebanoff et al.,⁶⁹ la consommation de caféine a été mesurée par le sérum paraxanthine recueilli auprès de 2515 femmes durant le troisième trimestre de la grossesse. Après ajustement pour le tabagisme maternel et l'origine ethnique, aucune association n'a été enregistrée entre la consommation de caféine pendant la grossesse et le risque de naissance prématurée.

L'étude de Bracken et al. consistait en une étude de cohorte prospective comprenant 2291 femmes enceintes.⁷⁵ Les expositions à la caféine ont été mesurés en se basant à la fois sur les concentrations de caféine dans l'urine et les consommations rapportées au cours du premier et du troisième trimestre de grossesse. Aucune association entre consommation de caféine et de la prématurité n'a été remarquée suite à l'analyse ajustée pour le tabagisme et autres facteurs de confusion potentiels.

Pour ce qui est de l'étude de Tough et al.,⁷⁶ elle a été conduite auprès de 323 cas de nouveau-nés prématurés et 664 témoins. La consommation de caféine a été rapportée par les femmes suite à des entrevues téléphoniques menées entre 4–8 semaines après l'accouchement. Une association entre la consommation de café et le risque de prématurité a été observée [OR = 1,4; 95% IC (1,0–1,9)]. Mais les résultats n'étaient plus statistiquement significatifs une fois l'ajustement pour les facteurs de confusion fait.

Association entre la consommation de caféine durant la grossesse et le risque de malformations congénitales majeures (MCM)

La plupart des études épidémiologiques montrent que la caféine n'est pas impliqué dans l'augmentation des malformations congénitales;^{52,77} cependant les résultats de quelques études démontrant le contraire remettant en question l'innocuité de la consommation de caféine durant la grossesse. (Tableau 6)

Parmi les plus importantes études menées sur cette association, nous citons l'étude de Bille et al. qui s'est concentré sur la consommation hebdomadaire en cola et le risque de fente labiale, aucune association statistiquement significative n'a été trouvée [OR = 1,5; 95% IC (0,9–2,4)].⁶³ (Tableau 6) Pour l'étude de Kurrpa et al., les auteurs ont étudié le risque de malformations congénitales spécifiques liés à la consommation de caféine durant la grossesse.⁷⁸ Les malformations sélectionnées étaient celles du système nerveux central, squelettique et cardiaque. Le risque relatif rapporté pour des consommations ≥ 4 tasses de café / jour comparé à une exposition nulle était estimé à [OR = 1,0 ; 95% IC (0,7–1,3)]. (Tableau 6)

Parmi les études qui ont démontré une association, nous citons celle de Mongraw-Chaffin et al. qui a démontré une légère augmentation du risque de cryptorchidie associé à une consommation de 3 tasses de café / jour [OR = 1,4; 95% IC (1,1–1,9)].⁷⁹ (Tableau 6) L'étude de Miller et al. a également démontré une association entre une consommation ≥ 300 mg caféine / jour et le risque de anorexigène atrésie [OR = 1,5 ; 95% IC (1,0–2,2)].⁸⁰ (Tableau 6)

L'étude du Dr Allen J. Wilcox a également démontré que la consommation modérée de café pendant le premier trimestre de la grossesse augmente le risque relatif de fente labiale chez les nouveaux nés.⁸¹ Wilcox a estimé le ratio de fente labiale à 2,2 bébés pour 1000 naissances. Les résultats de cette étude appuient que les femmes qui buvaient < 3 tasses de café / jour avaient un risque relatif de [RR = 1,39 ; 95% IC (1,01-1,92)] de donner naissance à un bébé avec une fente labiale, alors que le risque augmenterait à [RR = 1,59 ; 95% IC (1,05 – 2,39)] si la consommation est > 3 tasses de café / jour.

Et enfin, une étude menée en Angleterre par Fedrick a enregistré un risque plus élevé d'anencéphalie chez les femmes qui ont déclaré boire ≥ 3 tasses de thé / jour [OR = 1,6; 95% IC (1,1–2,4)].⁸² (Tableau 6)

Association entre la consommation de caféine durant la grossesse et le risque de fausse-couche

Les résultats des études examinant l'association entre la consommation de caféine durant la grossesse et le risque de fausse couche sont très controversés.

Par exemple, selon les résultats d'une étude cas-témoins menée par Fenster et al., Les chercheurs n'ont pas trouvé d'association entre le risque de fausse-couche et la consommation de caféine basée sur l'estimation par dosage chimique. Les OR ajustés pour les métabolites de la caféine mesurés dans cette étude suppose que l'association entre la consommation de caféine et le risque de survenue d'avortement spontané n'était pas significative et pourrait donc être due au hasard.³⁷

D'autres études ont confirmé l'existence d'une association entre la consommation de caféine pendant la grossesse et le risque de fausse couche comme celle menée par Cnattingius et al. ⁵¹ Cette dernière a porté sur des femmes enceintes fumeuses et a montré que le risque de survenue d'avortement spontané est plus élevé chez les femmes consommant ≥ 100 mg / jour comparé à celles consommant < 100 mg / jour. En outre, le risque serait proportionnel à la quantité consommée: 100 - 299 mg / jour [OR = 1,3; 95%

IC (0,9 – 1,8)], 300 - 499 mg / jour [OR = 1,4; 95% IC (0,9 – 2,0)], \geq 500 mg / jour [OR = 2,2; 95% IC (1,3 – 3,8)].⁶⁴

L'étude menée par Wen et al. a également trouvé cette association mais uniquement pour les femmes souffrant de nausées pendant la grossesse.⁸³ Toutefois, la consommation \geq 300 mg de caféine / jour durant le premier trimestre de la grossesse concomitante à des nausées augmenterait le risque d'avortement spontané [RR = 5,4; 95% IC (2,0–14,6)].⁸³

Une étude plus récente réalisée par Weng et al. a également montré que l'augmentation de la dose quotidienne de caféine pendant la grossesse était associée à un risque accru de fausse couche : [HR = 1,42; 95% IC (0,93–2,15)] si la consommation est $<$ 200 mg / jour versus [HR = 2,23; 95% IC (1,34–3,69)] si la consommation est $>$ 200 mg / jour.⁸⁴

Bien que la tendance à l'augmentation soit récurrente dans la littérature, les résultats sont souvent non significatifs, et donc l'existence d'une association entre la consommation de caféine pendant la grossesse et le risque d'avortement spontané pourrait ne peut être concluante.

Tableau 4 – Sommaire des principales études récentes sur la consommation de caféine pendant la grossesse et le risque de Petit pour l'Âge Gestationnel (PAG)

Étude	Devis d'étude	Taille de l'échantillon	Mesure de la caféine	Analyse de l'exposition	Tabac	Résultats	Lieu
<i>Klebanoff et al.</i> ⁶⁹	Cas-témoins	2515 femmes	Paraxanthine sérique mesurée au 3 ^{ème} trimestre.	Continue	Nombre de cigarettes rapporté	La concentration sérique moyenne de paraxanthine était plus grande chez les femmes qui ont donné naissance à des PAG (754 ng / ml) que les Non-PAG (653 ng / ml, p = 0,02). Toutefois, cette association a été limitée aux femmes fumeuses (p = 0,03).	États-Unis
<i>Vik et al.</i> ¹⁵	Cohorte Prospective	858 femmes	Consommation auto-rapportée au 2 ^{ème} (17–20 semaines) et 3 ^{ème} trimestre (33 semaines) de grossesse.	dichotomique	Tabagisme durant la grossesse (Oui / Non)	Aucune association entre la consommation élevée et PAG pour 2 ^{ème} trimestre [OR = 1,1; 95% IC (0,6–2,1)]. Association existe pour le 3 ^{ème} trimestre [OR=1,6;95%IC (1,0–2,5)]	Norvège
<i>Parazzini et al.</i> ⁶¹⁴	Cas-témoins	555 cas et 1966 témoins	Informations sur la consommation de café, de thé et de sodas recueillies après l'accouchement pour chaque trimestre.	catégorique	Tabagisme durant la grossesse (Oui / Non)	3tasses de café / jour pour les 3 trimestres : [OR 1.3; 95% IC (0,9–1.9)] pour le 1 ^{er} , [OR 1,2; 95% IC (0,8–1,8)] pour le 2 ^{ème} , [OR 0,9; 95% IC (0,6–1.4)] pour le 3 ^{ème}	Italie
<i>Infante-rivard et al.</i> ⁷⁴⁸	Cas-témoins	451 cas 451 témoins appariés selon l'âge gestationnel, le sexe et la race.	Consommation auto-rapportée. Entrevues menées dans les 48h suivant accouchement.	continue et catégorique pour chaque trimestre de grossesse.	Tabagisme durant la grossesse (Oui / Non)	Aucune association statistiquement significative rapportée.	Canada (Québec)

Tableau 5– Sommaire des principales études récentes sur la consommation de caféine pendant la grossesse et le risque de Petit Poids à la Naissance (PPN)

Étude	Devis d'étude	Taille de l'échantillon	Mesure de la caféine	Analyse de l'exposition	Tabac	Résultats	Lieu
<i>Bracken et al.</i> ⁷⁵	Cohorte prospective	2291 nouveau-nés singletons	consommation auto rapportée + échantillons d'urine	continue	tabagisme durant le 3 ^{ème} trimestre (Oui / Non)	Consommation de caféine durant 1 ^{er} et 3 ^{ème} non associée à une augmentation de risque de PPN. Pour 2 ^{ème} trimestre, une diminution du poids de naissance moyen de 28 g par palier de 100 mg de caféine consommée / jour, [95% IC (0,10, -0,46)]	États-Unis
<i>Fenster et al.</i> ³⁷	Cas témoins	1230 nouveau-nés singletons	consommation durant le 1 ^{er} trimestre auto rapportée	catégorique	tabagisme durant la grossesse (Oui / Non)	Aucune association statistiquement significative rapportée Consommation de caféine (> 300 mg / jour) associée à un risque de [OR = 2,05, 95% IC (0,86–4,88)]	USA
<i>Fortier et al.</i> ⁷³	Cohorte prospective	7025 nouveau-nés singletons	consommation auto rapportée	catégorique	aucune considération	Aucune association statistiquement significative rapportée	Québec Canada
<i>Peacock et al.</i> ⁸⁵	Cohorte prospective	414 participantes fumeuses	consommation auto rapportée	catégorique	nombre de cigarettes rapporté	Consommation caféine \geq (400 mg / jour) associée à une réduction de 18% du poids moyen [95%IC (11% –24%)]	London UK
<i>Clausson et al.</i> ⁴⁸	Cohorte prospective	873 participantes	consommation auto rapportée	catégorique	tabagisme durant la grossesse (Oui / Non)	Aucune association statistiquement significative rapportée	Suède
<i>Infante–Rivard et al.</i> ⁷⁴⁸	Cas témoins	493 cas 472 témoins	consommation auto rapportée	catégorique	tabagisme durant la grossesse (Oui / Non)	Une diminution du poids de naissance moyen de 38 g [IC à 95% –(8, 68) par palier de 100 mg de caféine consommée / jour a été observée au 3 ^{èm} trimestre	Québec

Tableau 6 - Sommaire des principales études récentes sur l'association entre consommation de caféine pendant la grossesse et le risque de Malformations Congénitales Majeures (MCM)

Tableau 6 - Sommaire des principales études récentes sur l'association entre consommation de caféine pendant la grossesse et le risque de Malformations Congénitales Majeures (MCM)

Étude	Devis d'étude	Taille de l'échantillon	Mesure de la caféine	Analyse de l'exposition	Tabac	Résultats	Lieu
<i>Natsume et al.</i> ⁸⁶	Cas témoins	306 cas de fente labiale et/ou fente palatine, 306 témoins	consommation auto rapportée	Catégorie	aucune considération	Aucune association statistiquement significative rapportée	Japan
<i>Bille et al.</i> ⁶³	Cas témoins	192 cas de fente orale 828 témoins	consommation auto rapportée	Catégorique	tabagisme durant la grossesse (Oui / Non)	Aucune association statistiquement significative n'a été rapportée. Seul l'apport de cola hebdomadaire maximale d'un litre est associé avec le risque de fente labiale [OR= 1,5; 95% IC (0,9 – 2,4)].	Danemark
<i>Mongraw–Chaffin et al.</i> ⁷⁹	Cas témoins	84 cas de cryptorchidie 252 témoins	consommation auto rapportée	Catégorique	tabagisme durant la grossesse (Oui / Non)	La consommation de 3 tasses de café / jour est associée à un risque de [OR = 1,4; 95% IC (1,1–1,9)]	États–Unis
<i>Slickers et al.</i> ⁸⁷	Cas–témoins	75 cas MCM, 868 témoins	consommation auto rapportée	continue et catégorique	tabagisme durant la grossesse (Oui / Non)	Aucune association n'a été observée : catégorique: [OR= 1,01; 95% IC (0.58 – 1.75)] continue: [OR= 0,99 ; 95% IC (0.99 – 1.01)]	États–Unis
<i>Schmidt et al.</i> ⁸⁸	Cas–témoins	459 cas de spina–bifida, 91 cas d'anencéphalie, 218 cas d'encéphalocèle, 4143 témoins	consommation auto rapportée	dichotomique	tabagisme durant la grossesse (Oui / Non)	Une association a été observée entre le spina–bifida et la consommation de caféine durant la grossesse [OR= 1,4; 95% IC (1,1 –1,9)]	États–Unis

Tableau 6 - Sommaire des principales études récentes sur l'association entre consommation de caféine pendant la grossesse et le risque de Malformations Congénitales Majeures (MCM)

<i>Kurppa et al.</i> ⁷⁸	Cas témoins	706 paires de cas témoins	consommation auto rapportée	Catégorique	tabagisme durant la grossesse (Oui / Non)	Aucune association statistiquement significative rapportée	Finlande
<i>Tikkanen et al.</i> ⁸⁹	Cas témoins	34 cas de syndrome de gauche hypoplasie du cœur, 756 témoins	consommation auto rapportée pour le 1 ^{er} trimestre	dichotomique	tabagisme durant la grossesse (Oui / Non)	Aucune association statistiquement significative rapportée	Finlande
<i>Werler et al.</i> ⁹⁰	Cas témoins	59 cas de gastroschisis, 2581 témoins	consommation auto rapportée pour le 1 ^{er} trimestre	Catégorique	aucune considération	Aucune association significative n'a été trouvée : 1-2 tasses / jour, [OR= 1.0; 95 % IC (0,5 – 1,7)], ≥3 tasses / jour, [OR=0,7; 95% IC (0,3 – 1.7)]	États-Unis
<i>Miller et al.</i> ⁸⁰	Cas témoins	464 cas d'atrésie anorectale, 4940 témoins sans MCM	consommation auto rapportée par téléphone 6-24 mois après l'accouchement	Catégorique	tabagisme durant la grossesse (Oui / Non)	Une association a été rapportée pour une consommation (≥ 300 mg caféine/ jour) [OR = 1,5 ; IC 95% (1,0-2,2)].	États-Unis

1.13. DISCUSSION

La variabilité entre les résultats des études précédemment présentées pourrait être en partie expliquée par des différences dans l'estimation de la caféine consommée. Selon la FDA, une tasse typique (8 oz) de café en contient entre 65 et 120 mg de caféine, une canette de boisson énergétique contient entre 50 et 200 mg de caféine, et une tasse de thé (8 oz) contient entre 20 et 90 mg.²⁰ Toutefois, cette catégorisation n'est pas la seule adoptée dans les études épidémiologiques portant sur la caféine.^{50,52} En outre, les sources de caféine considérées peuvent avoir un impact important sur les résultats: certaines études considèrent le café uniquement,⁸³ tandis que d'autres études ont pris en compte de nombreuses sources y compris le thé, les boissons gazeuses,⁷⁶ et même des boissons traditionnelles contenant de la caféine comme le maté.⁹¹

De plus, les différences de devis d'études utilisés rendent les résultats encore moins comparables. En effet, trois sortes de devis ont été utilisées dans la littérature; à savoir les études de cohortes, les études cas-témoins nichés dans une cohorte, et les études cas-témoins. Chacun de ses devis a été utilisés en raison des données disponibles et de certaines de ses forces et limites.

Parmi les études de cohortes, il y a les études prospectives telles que celles menées par Wen et al. et Khoury et al.,^{83,92} et il y a les études rétrospectives telles que celles menées par Savitz et al. et Weng et al.^{84,93}

Certaines études ont un devis de cas-témoins nichés dans une cohorte, notamment celles qui se concentrent sur certaines issues pour lesquelles les cas et les témoins doivent être appariés pour le moment de l'apparition de l'issue comme l'avortement spontané par exemple. Parmi ces études nous citons celle menée par l'équipe de Tolstrup sur

l'association entre la prise d'alcool et de caféine avant la grossesse et les avortements spontanés.⁹⁴

En ce qui concerne les études cas-témoins, il s'agit du devis d'étude le plus récurrent dans l'étude de l'exposition à la caféine durant la grossesse. Parmi ces études nous citons celles menées par Giannelli et al. , Rasch et al. , Maconochie et al. , etc.⁹⁵⁻⁹⁷

En ce qui concerne les études prospectives, leurs forces c'est essentiellement la collecte prospective des données sur l'exposition avec une possibilité de faire plusieurs sondages de la prise de caféine. Pour ce qui est de leurs limites elles consistent généralement la taille restreinte de l'échantillon et donc la possibilité d'un nombre encore plus restreint d'issues. Pour ce qui est des études rétrospectives, leur forces c'est souvent les grandes tailles d'échantillons et leurs limites c'est avant tout le biais de déclaration potentiel pour l'exposition et plusieurs autres facteurs confondants à cause de l'importance du laps de temps entre l'exposition et l'étude.

Enfin, les différences dans les facteurs de confusion d'ajustement entre les études pourraient également induire des divergences dans les résultats.⁶⁸

Comme les issues indésirables de grossesse sont des événements rares,⁹⁸ il est important d'avoir de grandes tailles d'échantillon afin de détecter des associations statistiquement significatives. Cependant, la littérature compte très souvent des études portant sur quelques centaines de participantes et très rarement quelques milliers.^{80,90}

1.14. CONCLUSION

En dépit du grand nombre d'études réalisées sur les associations entre la consommation de caféine pendant la grossesse et le risque d'issues indésirables de grossesse, les résultats restent souvent controversés et non concluants.

Pour cette raison, d'autres études devraient être menées afin de mieux évaluer les risques réels qui pourraient découler de la consommation de caféine durant la grossesse.

Ainsi, dans le cadre de ce mémoire, nous avons fait le choix d'étudier l'association de la consommation de caféine durant la grossesse sur le risque de PAG avec une attention particulière pour l'ajustement le tabagisme et les co-morbidités telles que l'asthme et l'hypertension en tant que facteurs confondants. Cette étude vise à fournir des données qui vont potentiellement aider les médecins et le corps médical dans l'élaboration de meilleures recommandations nutritionnelles pour les femmes enceintes. Ces dernières seront d'une importance considérable vue leur impact direct sur la santé maternelle et fœtale.

2. PROTOCOLE DE RECHERCHE

2.1.OBJECTIFS SPÉCIFIQUES

- Estimer la prévalence de la consommation de caféine avant et pendant la grossesse, et identifier les facteurs prédictifs de la consommation de caféine durant la grossesse.
- Quantifier le risque de nouveau-nés petit pour l'âge gestationnel (PAG) associée à la consommation de caféine durant la grossesse, après ajustement pour les facteurs confondants potentiels.

Compte tenu de l'importance de l'état de santé de la mère et de son apport nutritionnel durant la grossesse pour le bon développement du fœtus, ceci signifie que les résultats de la présente étude seront directement liés à l'amélioration de la santé des enfants au Canada et ailleurs.

2.2. BASES DE DONNÉES

2.2.1. Le Registre Québécois des Grossesses

Afin d'étudier la prévalence de la consommation de la caféine durant la grossesse au Québec, ainsi que son association aux risques d'issues indésirables de grossesse, un questionnaire a été envoyé à un échantillon aléatoire de femmes choisies dans le Registre québécois des grossesses (RQG).

Le RQG a été mis en place par l'équipe de recherche du Dr Anick Bérard et subventionné par les Fonds des recherches sur la santé au Québec (FRSQ) et le Réseau Québécois de Recherche sur L'Utilisation Des Médicaments (RQRUM). Il s'agit d'une cohorte de grossesses longitudinale dont les données résultent de l'appariement de 3 bases de données administratives, à savoir: 1) la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ); 2) le fichier des séjours hospitaliers (MED-ÉCHO); 3) et l'Institut de la Statistique du Québec (ISQ).

Ce registre représente la première et la seule cohorte de femmes enceintes au Canada. Sa première version comprend les données sur l'utilisation des médicaments, l'utilisation des soins de santé, les diagnostics, les hospitalisations, les naissances et les décès ainsi que les variables sociodémographiques pour plus de 166000 grossesses entre 1998 et 2003. En 2011, une mise à jour a été faite et la période couverte est désormais entre 1998 et 2009. Dans le présent projet de recherche, la première version a été utilisée, ce qui correspond aux données sur toutes les grossesses qui se sont produites au Québec entre le 1er Janvier 1997 et 31 Décembre 2003 et qui étaient couvertes par le programme de l'assurance médicament publique de la RAMQ pendant au moins un an avant le premier jour et tout au long de la grossesse (définie à partir du 1er jour de la dernière période menstruelle confirmée par échographie). Pour chaque femme incluse dans le RQG, un identifiant unique crypté a permis de repérer ses données dans les trois bases de données afin de les apparier.

2.2.2. La Régie de l'Assurance de Maladies du Québec (RAMQ)

La RAMQ assure une couverture médicale à tous les résidents du Québec et une couverture pharmaceutique à 43% de la population de la province (bénéficiaires d'aide sociale et adhérents, les individus âgés de 65 ans ou plus). Le fichier des services médicaux de la RAMQ du Québec contient l'ensemble des services médicaux rendus par les médecins, les procédures thérapeutiques, les diagnostics codés selon la Classification internationale des maladies (CIM-9), la date et le type d'institutions où les procédures médicales ont été effectuées. Le fichier des services pharmaceutiques de la RAMQ contient des informations sur tous les médicaments prescrits, le nom du médicament, la posologie, la quantité prescrite, la date et la durée de la prescription, ainsi que les informations sur le pharmacien et le médecin prescripteur. Les données des fichiers des services médicaux et médicaments de la RAMQ ont été validées et jugées très fiables.^{99,100} Enfin, le fichier démographique de la RAMQ comprend les informations sur l'âge, le sexe, le code postal, date de décès, et les périodes de couverture d'assurance médicaments.¹⁰¹

En outre, même si les femmes enceintes assurées par le programme de l'assurance médicament publique de la RAMQ sont plus susceptibles d'avoir un faible statut socio-économique, elles demeurent comparables à celles assurées par des programmes d'assurance privées en termes de leur profil de co-morbidités et de santé, de l'utilisation des services de santé incluant les consultations médicales, les hospitalisations, et l'utilisation de médicaments prescrits.⁹⁹ Ainsi, nous croyons que les différences entre les conditions socio-économiques n'affecteraient pas la validité interne des études étiologiques à menées.

2.2.3. Le Fichier de Maintenance et Exploitation des Données pour l'Étude de la Clientèle Hospitalière (MED-ÉCHO)

La base de données MED-ÉCHO enregistre tous les séjours hospitaliers des résidents de la province du Québec. Elle comprend également l'information sur la durée de la grossesse (défini comme le premier jour de la dernière période menstruelle validée par ultrasons) et les poids des bébés à la naissance et ces données ont également été validées.¹⁰² En outre, MED-ÉCHO est la seule base de données administrative qui a l'information sur l'âge gestationnel exact lors de l'accouchement, ce qui représente un grand avantage pour des études sur l'usage de médicaments durant la grossesse pour lesquelles le temps de l'exposition est très important.

2.2.4. L'Institut de la Statistique du Québec (ISQ)

La base de données ISQ fournit des données démographiques sur les parents et les nouveau-nés. Elle comprend également des informations sur le poids de naissance et l'âge gestationnel pour toutes les naissances vivantes et les mortinaissances survenus dans la province du Québec.

De plus, les données enregistrées dans la base de données ISQ ont été comparés à des dossiers médicaux et jugées complètes et valides.¹⁰³

2.3. LE QUESTIONNAIRE AUTO-ADMINISTRÉ

Afin de recueillir des informations sur certaines variables non disponibles dans le RQG et notamment l'exposition principale à savoir la consommation de caféine durant la grossesse, un questionnaire a été envoyé à un échantillon de 8505 femmes sélectionnées d'une manière semi-aléatoire au sein du RQG (une priorité de sélection a été donnée à certaines femmes aux caractéristiques spécifiques). Les informations recueillies par le questionnaire portaient essentiellement sur:

Les informations sociodémographiques

- L'origine ethnique des femmes (caucasienne, noire, hispanique, asiatique, autochtone ou autre);
- Indice de masse corporel (IMC) maternel avant la grossesse;
- Le statut matrimonial (célibataire, vivant avec un partenaire ou autre);
- Niveau d'éducation maternel atteint au moment de la grossesse (secondaire; postsecondaire);
- Profession pendant la grossesse (salariée, travailleuse autonome, sans emploi rémunéré ou de bénéficiaire de l'aide sociale, autres);
- Le revenu familial annuel ($\leq 18\,000$ \$, entre 18001 \$ et 30000 \$, entre 30001 \$ et 46000 \$, entre 46001 \$ et 67000 \$ ou ≥ 67001 \$).

Les variables liées à la naissance étudiée

- Le poids à la naissance du bébé;
- La durée de la grossesse;

- Présence d'anomalies congénitales ou non (si oui, le type et la date du diagnostic);
- Marqueur de développement du bébé (la fréquentation d'un centre de la petite enfance);
- Si le bébé a été hospitalisé ou non, et pour combien de temps.

Les variables liées à la grossesse d'intérêt

- Les complications pendant la grossesse (nausées / vomissements, diabète gestationnel, rubéole, hypertension gestationnelle, autres);
- Le gain de poids de la mère pendant la grossesse.

Les habitudes de vie et le profil de santé des participantes dans l'année précédant et durant la grossesse

- La consommation de boissons contenant de la caféine (oui ou non et le nombre moyen de tasses ou verres par semaine);
- Activité physique et le type d'activités (marche, course, vélo, gymnastique, la danse, autres);
- Le tabagisme (fréquence, tabagisme passif oui ou non, maintenu ou arrêté durant la grossesse, si oui comment (timbres de nicotine, médicaments ou d'autres));
- Consommation d'alcool (les types (bière, vin, alcools), fréquence et quantité moyenne);
- L'utilisation de drogues illicites (type de la substance (douce ou dure) et la fréquence d'utilisation (occasionnellement ou régulièrement));
- Utilisation de vitamines (Centrum, Materna ou autre);

- Consommation de médicaments en vente libre (le nom et la fréquence d'utilisation);
- Les co-morbidités avant et / ou durant la grossesse sur la base d'un diagnostic médical (asthme, hypertension, hyperthyroïdie, dépression, anxiété ou autres maladies mentales, thrombophlébite, cancer, diabète et autres).

L'historique de grossesse

- Le nombre de grossesses antérieures;
- Le nombre de naissances prématurées antérieures;
- Le nombre de naissances antérieures avec un faible poids de naissance;
- Le nombre de fausses couches antérieures;
- Le nombre de naissances vivantes antérieures;
- Le nombre d'avortements antérieurs;
- Le nombre de naissances avec des malformations congénitales (si oui le type et la date du diagnostic).

2.4. DÉTAILS DE LA CONSTRUCTION DE L'ÉCHANTILLON

Afin de recueillir des informations non disponibles dans les bases de données administratives du Québec, un questionnaire auto-administré a été envoyé en Octobre 2006 par la poste à un échantillon de 8505 femmes sélectionnées au sein de l'RQG.

Notons que le questionnaire a été conçu pour répondre à plusieurs questions de recherche et que certaines femmes ont été préalablement sélectionnées sur la base de certaines de leurs caractéristiques. Ainsi, les femmes qui ont eu un diagnostic de diabète avant ou durant la grossesse (ICM-9, codes 250-259, 271.4, 790.2 ou au moins une prescription pour des médicaments antidiabétique AHFS classe 68:20.08, 68:20.20, 68:20.92), un diagnostic d'hypertension avant ou durant la grossesse (ICM-9, codes 640-642, ou au moins une prescription pour un médicament antihypertenseur, AHFS classe 24:08), un diagnostic d'asthme avant ou durant de la grossesse (ICM-9, codes 493.0, 493.1 et 493.9, ou au moins une prescription pour un médicament antiasthmatique), un diagnostic de dépression avant ou durant la grossesse ou (ICM-9, codes 296309, 311) ont été intentionnellement sélectionnées pour recevoir le questionnaire auto-administré et faire partie de la population à l'étude ; de même que les femmes qui ont donné naissance à des nouveau-nés avec des malformations congénitales. Le reste de l'échantillon est constitué de femmes qui ont été sélectionnées de manière parfaitement aléatoire dans le RQG.

Enfin, les données du questionnaire ont été appariées à celles du RQG en utilisant un numéro d'identification unique pour chaque participante.

2.5.CRITÈRES DE SÉLECTION

Afin d'être retenue dans l'étude, les femmes devaient :

- Être âgées entre 15 et 45 ans;
- Être couvertes par le programme de l'assurance médicaments du Québec pendant au moins un an avant et tout au long de la grossesse;
- Avoir accouché d'une naissance vivante (si la femme a eu plusieurs grossesses entre le 01/01/1998 et le 31/12/2003, seule la première grossesse a été prise en compte);
- Être en mesure de remplir le questionnaire auto-administré (**Annexe 1**);
- Signer le formulaire de consentement qui atteste qu'elles ont accepté de prendre part à l'étude (**Annexe 2**).

2.6. L'ENVOI DU QUESTIONNAIRE ET LE TAUX DE RÉPONSE

Afin d'envoyer le questionnaire auto-administré aux femmes sélectionnées, la RAMQ a fourni à l'équipe de recherche leurs coordonnées (prénoms, noms de famille, adresse, et langue de correspondance: anglais ou français). Ainsi, toutes les femmes sélectionnées ont reçu le questionnaire, une lettre de présentation des objectifs de l'étude et un formulaire de consentement.

Le questionnaire a été envoyé une première fois en Octobre 2006, un deuxième envoi a été fait en Janvier 2007 aux femmes qui n'avaient pas retournés leurs questionnaires afin d'augmenter le taux de réponse. La collecte des questionnaires a été arrêté en Avril 30 septembre 2007 et le taux de réponse final fut de 39,4% (3354 questionnaires).

Parmi les femmes pour qui un questionnaire a été envoyé 5151 questionnaires n'ont pas été retournés, dont 183 femmes ont été perdues de vue parce qu'elles avaient déménagé et leurs nouvelles adresses n'ont pas été trouvées, 5 femmes ont décidé de se retirer de l'étude après le premier envoi et 5 autres après le deuxième envoi.

Les causes de ces retraits étaient les suivantes:

- Non intérêt de prendre part à la recherche scientifique (n = 1),
- La mort de l'enfant liée à la grossesse d'intérêt (n = 1),
- Inaptitude de la femme à remplir le questionnaire en raison d'une incapacité (n = 1),
- Les questions sont liées à leur vie privée selon certaines femmes (n = 2),
- Manque de temps (n = 1),
- Pour une cause personnelle (non précisée) (n = 1),

- La peur de fournir des réponses fausses (n = 1),
- Sans cause précise (n = 2).

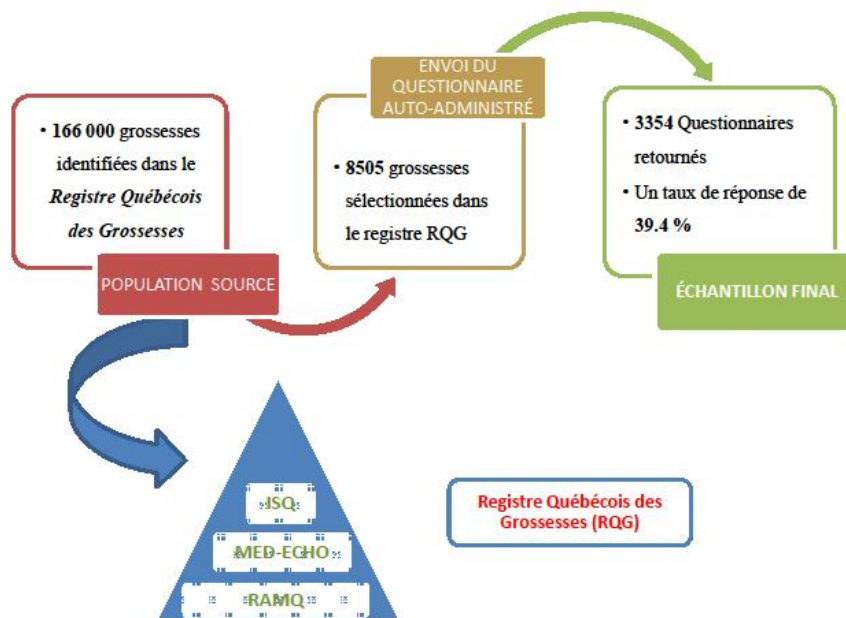


Figure 5– Informations concernant l'envoi de l'auto administré questionnaire

2.7. ENTRÉE DES QUESTIONNAIRES ET CONFIDENTIALITÉ

Tous les questionnaires reçus étaient accompagnés d'une attestation de consentement signée par les femmes (**Annexe 2**); et aucune information personnelle concernant les participantes à l'étude ne pouvait être détectée au moyen du questionnaire.

Toute l'information contenue dans les questionnaires retournés par les participantes a été saisie dans une base de données à l'aide de programme informatique créé spécifiquement pour ce projet. Une double entrée a été effectuée et a été comparée afin de minimiser les erreurs de saisie. Les données ont été informatisées par une firme indépendante afin de préserver la confidentialité des données.

Toutes les données recueillies sont confidentielles et toutes les participantes ont été identifiées par un unique numéro d'identification dans l'étude (de 1 à 8505). Par la suite, les données recueillies grâce au questionnaire ont été appariées aux données du RQG en utilisant les NAMs brouillés des mères.

Une fois la collecte des données terminée, une lettre de remerciement et une récompense de 5 dollars ont été envoyées à toutes les femmes qui ont accepté de participer à notre étude.

2.8. COMPARISON ENTRE LES RÉPONDANTES ET LES NON-RÉPONDANTES AU QUESTIONNAIRE

Afin d'assurer la généralisabilité des résultats, nous avons procédé à la comparaison des caractéristiques des répondantes et les non-répondantes au questionnaire auto-administré. Les variables de comparaison utilisés étaient celles qui étaient déjà disponibles dans le RQG tels que l'âge maternel, la région de résidence (urbain ou rural), l'état matrimonial (vivant seule vs en couple), le type de couverture de l'assurance médicament publique de la RAMQ (prestataire de la sécurité au revenu vs adhérente), le poids du bébé à la naissance, la présence de malformations congénitales majeures, la multiplicité et le sexe du nouveau-né. Aussi, une attention particulière a été portée aux indicateurs de l'utilisation des soins de santé tels que la fréquence d'hospitalisation et de visites aux services des urgences, la fréquence des visites chez le médecin, la présence de maladies chroniques et co-morbidités telles que l'hypertension, le diabète, l'asthme et la dépression, fréquence des visites prénatales et les visites à des obstétriciens durant la grossesse.

En raison de la sélection ciblée des femmes avec des diagnostics de diabète, d'hypertension, d'asthme et de dépression, les proportions de ces profils dans la population à l'étude sont les suivants : 10.39 % des femmes sont diabétiques, 9.51 % sont hypertendues et 22.19 % sont des dépressives.

La comparaison des répondantes et non répondantes a montré que les deux groupes étaient comparables en termes d'âge maternel, de lieu de résidence, de statut social et de profil de co-morbidités (hypertension, diabète, dépression et asthme).¹⁰⁴

Tableau 7- Comparaison des répondantes et des non répondantes aux questionnaires

Caractéristiques	Répondants	Non répondants	p (value)
			^a ttest ^b chi-carré
Âge maternel - moyenne - années	27,53	27,66	0,306 ^a
Durée de gestation - moyenne - semaines	37,98	37,84	0,043 ^a
Région - n (%)			<0,0001 ^b
Urbaine	2430 (74,24)	4244 (81,12)	
Rurale	843 (25,76)	988 (18,88)	
Statut de la RAMQ - n (%)			<0,0001 ^b
Adhérents au régime d'assurance médicament	2266 (70,72)	2896 (56,52)	
Bénéficiaires de l'assistance sociale	938 (29,28)	2228 (43,48)	
Poids du bébé à la naissance - moyenne – livres	3152,8	3098,4	0,001 ^a
Sexe du bébé - n (%)			0,242 ^b
Masculin	1837 (54,58)	2863 (53,29)	
Féminin	1529 (45,42)	2509 (46,71)	
Année de l'accouchement			0,185 ^b
1998	159 (4,72)	270 (5,03)	
1999	721 (21,42)	1183 (22,02)	
2000	736 (21,87)	1072 (19,96)	
2001	655 (19,46)	1068 (19,88)	
2002	680 (20,20)	1159 (21,57)	

Tableau 7- Comparaison des répondantes et des non répondantes aux questionnaires

2003	415 (12,33)	620 (11,54)	
Visites à l'urgence et chez le médecin durant la grossesse - n (%)			0,847 ^b
Oui	2978 (90,99)	4754 (90,86)	
Non	295 (9,01)	478 (9,14)	
Visites prénatales - n (%)			0,003 ^b
0-1	70 (2,14)	138 (2,64)	
2-4	288 (8,80)	563 (10,76)	
>5	2915 (89,06)	4531 (86,60)	
Nombre de différents médicaments prescrits - n (%)			<0,0001 ^b
0	1010 (30,86)	1399 (26,74)	
1 à 2	1199 (36,63)	1915 (36,60)	
3 à 4	696 (21,26)	1243 (23,76)	
≥5	368 (11,24)	675 (12,90)	
Diabète 12 mois avant et/ou durant la grossesse - n (%)			0,039 ^b
Oui	312 (9,53)	572 (10,93)	
Non	2961 (90,47)	4660 (89,07)	
Hypertension 12 mois avant et/ou durant la grossesse - n (%)			0,299 ^b
Oui	325 (9,93)	484 (9,25)	
Non	2948 (90,07)	4748 (90,75)	
Dépression 12 mois avant et/ou durant la grossesse - n (%)			0,056 ^b
Oui	691 (21,11)	1197 (22,88)	
Non	2582 (78,89)	4035 (77,12)	
Prématurité - n (%)			0,032 ^b
Oui	683 (20,87)	1195 (22,84)	

Tableau 7- Comparaison des répondantes et des non répondantes aux questionnaires

Non	2590 (79,13)	4037 (77,16)	
Petit poids à la naissance - n (%)			0,002 ^b
Oui	532 (15.84)	984 (18.33)	
Non	2826 (84.16)	4383 (81.67)	

2.9.DEVIS D'ÉTUDE

2.9.1. PREMIÈRE ÉTUDE

L'étude de la prévalence de la consommation de caféine avant et pendant la grossesse et l'identification des facteurs prédictifs de cette exposition a été réalisée à partir des données collectées rétrospectivement dans les questionnaires. Toutes les femmes dont l'information disponible sur leur exposition à la caféine avant et durant la grossesse était disponible ont été incluses. Afin de décrire l'exposition à la caféine et de calculer la fréquence de la consommation de caféine avant et pendant la grossesse, une étude transversale descriptive a été réalisée.

2.9.2. DEUXIÈME ÉTUDE

Afin d'estimer l'association entre la consommation de caféine pendant la grossesse et le risque de la PAG, une étude cas-témoins a été menée.

Ce devis d'étude, quand correctement utilisé et conçu, constitue un outil de recherche intéressant pour la vérification d'hypothèses épidémiologiques telles que celle étudiée dans notre projet. De plus, c'est un devis adéquat pour les données de notre étude qui ont été collectées de manière rétrospective. C'est aussi le devis le plus récurrent dans l'évaluation de divers risques pendant la grossesse et donne des résultats assez fiables en comparaison avec les autres devis d'études.

2.11. OBJECTIFS

2.11.1. Objectif 1: Estimer la prévalence de la consommation de caféine avant et pendant la grossesse, et identifier les facteurs prédictifs de la consommation de caféine pendant la grossesse.

Devis d'étude: Étude de cohorte.

Date index: Le premier jour de la grossesse correspondant au premier jour de la dernière période de menstruation.

Définition de l'exposition: La consommation de caféine a été définie dichotomiquement (Oui / Non), basée sur l'information rapportée par la mère dans le questionnaire. Toute consommation de café, boissons gazeuses contenant de la caféine et / ou thés dans les périodes d'exposition a été considérée comme une exposition à la caféine. Une moyenne de 100 mg de caféine a été considérée par tasse consommée, sources confondues. (Les moyennes de teneur en caféine par source sont disponibles dans le tableau 3). Notons par ailleurs que le chocolat n'a pas été retenu vu d'une part la difficulté de quantifier la quantité et la qualité du chocolat consommé, et d'autre part sa faible teneur en caféine comparé aux 3 autres sources.

Sur la base de la catégorisation dans la littérature, la consommation de caféine a été divisée en 3 catégories: 1) de 1 à 7 tasses / semaine, correspondant à une consommation de ≤ 100 mg / jour; 2) de 8 à 21 tasses / semaine, correspondant à une consommation entre 101 et 300 mg / jour; et enfin 3) plus que 21 tasses de café / semaine, ce qui correspond à une consommation supérieure à 300 mg / jour.

Prévalence de la consommation de caféine avant et pendant la grossesse dans

l'échantillon: La prévalence de la consommation de caféine dans l'année précédant la grossesse a été calculée en divisant le nombre de femmes qui ont déclaré consommer de la caféine au cours de la période d'un an par le nombre total de participantes à l'étude. Les mêmes calculs ont été effectués pour la période de temps durant la grossesse.

Notons aussi que cette prévalence elle caractérise cet échantillon et n'est pas représentative de la prévalence dans la population en raison de notre méthode d'échantillonnage ainsi que le biais de participation que comporte l'étude.

Les facteurs prédictifs de la consommation de caféine durant la grossesse : Les facteurs prédictifs de la consommation de caféine durant la grossesse ont été investigués. Les femmes étaient considérées exposées à la caféine pendant la grossesse si elles avaient rapporté avoir consommé au moins une boisson contenant de la caféine au cours de leur grossesse (question spécifiquement posée dans le questionnaire – voir **l'Annexe 1 – question 5**).

Les variables suivantes ont été retenues comme facteurs prédictifs potentiels de la consommation de caféine durant la grossesse :

L'âge de la mère, le lieu de l'accouchement (urbain vs rural), le type de couverture de l'assurance médicament de la RAMQ (bénéficiaire de l'assistance sociale – adhérente), origine ethnique (caucasienne vs autres), le statut matrimonial (seule vs en couple), le niveau de l'éducation (secondaire vs postsecondaire), le revenu annuel familial – (< 18 000 vs 18 000 \$ – 30000 vs \$ 30 001 \$ – 46 000 \$ vs 46 001 \$ –67 000 \$ vs > 67001 \$), l'activité physique avant la grossesse, le tabagisme avant la grossesse, le nombre de médicaments différents utilisé avant la grossesse (0–3 vs > 4), utilisation de vitamines avant la grossesse (oui vs non), la consommation de drogues illicites avant la grossesse (oui vs non), les co-morbidités (l'asthme, la dépression, le diabète et l'hypertension) (oui vs non), l'hospitalisation avant la grossesse (oui vs non), le nombre de visites chez le médecin avant la grossesse (0,1–5 , 6–12 , \geq 13) et antécédents de grossesse historique de fausse-couche précédente ou d'avortement) (oui vs non).

Analyses statistiques : Dans un premier temps, des tests chi carrée ont été utilisés afin de comparer les caractéristiques des consommatrices et des non consommatrices de caféine durant la grossesse.

Ensuite, un modèle de régression logistique multivariée a été réalisé afin d'identifier les facteurs prédictifs de la consommation de caféine pendant la grossesse.

Les variables retenues comme des prédicteurs potentiels ont été incluses dans un modèle de régression multivariée à l'aide du programme SAS version 9.2 et $p < 0,05$ a été considéré comme significatif.

2.11.2. Objectif 2: Quantifier le risque de nouveau-né petit pour l'âge gestationnel (PAG) associé à la consommation de caféine pendant la grossesse

Devis d'étude: Une étude cas-témoins intra-cohorte a été réalisée dans le but d'estimer l'association entre consommation de caféine durant la grossesse et le risque de PAG.

Date index: La date de l'accouchement.

L'exposition à la caféine: Les femmes ayant consommé au moins une boisson contenant de la caféine durant la grossesse ont été considérées comme exposées.

Définition des cas et témoins : Les cas de PAG ont été définis comme les grossesses résultant en un nouveau-né ayant un poids à la naissance ajusté pour l'âge gestationnel et le sexe inférieur au 10e percentile d'après les courbes de croissance du Canada; tandis que les témoins ont été définis comme les grossesses résultant en nouveau-nés non PAG.

Co-variables: Des variables socio-économiques ont été considérés incluant l'âge maternel à l'accouchement, le lieu de naissance (urbain ou rural), l'état matrimonial (vivant seule vs en couple), et le statut dans le programme de l'assurance médicament de

la RAMQ (bénéficiaire de l'aide sociale vs adhérente), le niveau d'éducation (secondaire vs postsecondaire) et le revenu familial annuel. De plus, grâce aux données recueillies à l'aide du questionnaire, nous avons pu également inclure le tabagisme, la consommation d'alcool, l'activité physique et l'usage de drogues illicites pendant la grossesse.

En outre, les hospitalisations et les visites à l'urgence, les visites prénatales et le nombre de médicaments prescrits ont été retenus comme indicateurs d'utilisation des soins de santé durant la grossesse. Aussi, la présence de certaines co-morbidités dans l'année précédant ou durant la grossesse a été retenu en tant que marqueur de l'état de santé des participantes soit : 1) codes de diagnostic de l'hypertension (CIM-9, codes de 401.0 à 405.9, 362.1, 416.0, 437.2, 796.2); de l'hypertension gestationnelle (CIM-9, codes de 642,0 à 642,9) ou par une ordonnance d'un médicament antihypertenseur (AHFS; 24:08), codes de diagnostic du diabète (CIM-9; 250.0 à 250.9, 271.4, 790.2) ou du diabète gestationnel (CIM-9; 648,0, 648,8) ou une ordonnance pour un médicament antidiabétique tel que l'insuline et les hypoglycémiantes oraux (AHFS 68:20.08, 68:20.20, 68:20.92), codes de diagnostic de la dépression (CIM-9; 296.x, 300.4, 309, 311) ou une ordonnance pour des médicaments antidépresseurs dans l'année avant la grossesse, codes de diagnostic de l'asthme (CIM-9; 493) ou une prescription pour un médicament antiasthmatique).

Analyses statistiques: Des statistiques descriptives ont été utilisées afin de comparer les différentes caractéristiques entre les exposées et les non-exposées à la caféine durant la grossesse. Des modèles de régression non conditionnelle multivariée ont été réalisés en ajustant pour les facteurs potentiellement confondants. Toutes les analyses ont été effectuées à l'aide du logiciel SAS pour Windows version 9.02 et une valeur de $p < 0,05$ a été considéré comme significative.

2.12. DÉFINITIONS DES VARIABLES

Les informations concernant les variables d'intérêt ont été dans un premier temps à partir des données du RQG, et ont été confirmées à partir des données collectées par le questionnaire auto-administré envoyé aux femmes sélectionnées.

Les variables retenues comme des prédicteurs potentiels ont été incluses dans un modèle de régression multivariée. D'autres variables ont également été incluses dans les analyses en tant que variables indépendantes dans un but d'essayer d'identifier de nouveaux prédicteurs de la consommation de caféine durant la grossesse. Le tableau 7 présente les détails des variables dépendantes et indépendantes correspondant aux différents objectifs des 2 études.

Tableau 8– Résumé des objectifs et des variables de l'étude

ÉTUDES VARIABLES	ÉTUDE 1	ÉTUDE 2
ISSUE	Consommation de boissons contenant de la caféine (café, thé, boisson gazeuse contenant de la caféine) pendant la grossesse (oui / non)	PAG (oui / non)

Tableau 8 – Résumé des objectifs et des variables de l'étude

<p style="text-align: center;">VARIABLES INDÉPENDANTE</p>	<p style="text-align: center;">Caractéristiques sociodémographiques</p> <p>[âge de la mère, le lieu de l'accouchement (en milieu rural vs urbain), statut dans le programme d'assurance médicament de la RAMQ (adhérente vs bénéficiaire d'aide sociale), ethnie (caucasienne vs autre), état matrimonial (vivant seule vs en couple), le niveau d'éducation (secondaire vs postsecondaire) et revenu familial en \$/an ($\leq 18000$, 18001–30000, 30001–46000, 46001–67000, > 67000)];</p> <p style="text-align: center;">Les habitudes de vie avant la grossesse et le profil de santé au cours des 12 mois précédant la grossesse</p> <p>[activité physique (oui / non), tabagisme (oui / non), utilisation de drogues illicites (oui / non)]; utilisation de multivitamines (oui / non), le nombre de différents médicaments prescrits utilisés (0–3 / ≥ 4), les co-morbidités avant ou pendant la grossesse (oui / non) – asthme – dépression – diabète – hypertension et service d'urgence visite / hospitalisations, visites chez le médecin (0–3 / 4–5 / ≥ 6)];</p> <p style="text-align: center;">Antécédents de grossesse</p> <p>[historique d'avortement (oui / non) et de fausse-couche (oui / non)]</p>	<p style="text-align: center;">* Exposition</p> <p>[1] la consommation de caféine dichotomique: la consommation d'au moins une boisson contenant de la caféine pendant la grossesse (oui / non)</p> <p>[2] la consommation de caféine catégorique (0 mg, < 100 mg, 100–300 mg, > 300 mg / jour)</p> <p style="text-align: center;">* Facteurs de risque de PAG :</p> <p style="text-align: center;">Caractéristiques sociodémographiques</p> <p>[âge de la mère, le lieu de naissance (en milieu rural vs urbain), statut dans le programme d'assurance médicament de la RAMQ (adhérente vs bénéficiaire d'aide sociale), ethnie (caucasienne vs autre), l'état matrimonial (vivant seules vs en couple), le niveau d'éducation (secondaire vs postsecondaire) et revenu familial en \$/an ($\leq 18000$, 18001–30000, 30001–46000, 46001–67000, > 67000)];</p> <p style="text-align: center;">Les habitudes de vie pendant la grossesse</p> <p>[activité physique (oui / non), la consommation d'alcool (oui / non) et de l'utilisation de drogues illicites (oui / non)];</p> <p style="text-align: center;">Tabagisme</p> <p>[avant la grossesse (oui / non), pendant la grossesse (oui / non)]</p> <p style="text-align: center;">L'état de santé pendant la grossesse</p> <p>[utilisation de multivitamines (oui / non), le nombre de différents médicaments prescrits utilisés (0–3 / ≥ 4), co-morbidités avant ou pendant la grossesse (oui / non) – asthme – visite département dépression diabète l'hypertension et d'urgence / hospitalisations, des visites prénatales (1–5 / 6–12 / ≥ 13)];</p> <p style="text-align: center;">Naissance avec une malformation congénitale majeure (oui/ non)</p>
---	--	--

2.13. ANALYSE DES DONNÉES

Toutes les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel SAS dans sa version 9.2 pour Windows.

Concernant l'imputation des valeurs manquantes dans le RQG, les variables indépendantes dont des données manquantes dépassaient les 5% n'ont pas été considérées (exemple : historique de prématurité); pour celles dont les valeurs manquantes ne dépassaient pas les 5%, des valeurs aléatoires ont été assignées selon la distribution normale de ces dernières.

Étude 1. Description de la consommation de caféine avant et durant la grossesse :

Les caractéristiques des participantes ont été étudiées grâce à des analyses descriptives. Les méthodes statistiques utilisées sont des calculs de moyennes pour les variables continues et le calcul de proportions pour les variables catégoriques. Les prévalences d'exposition à la caféine avant puis pendant la grossesse ont été calculées en divisant le nombre de femmes ayant consommé au moins une boisson contenant de la caféine par le nombre total de l'échantillon de participantes pour les deux périodes étudiées (avant / durant la grossesse). L'identification des différents facteurs prédictifs de la consommation de caféine durant la grossesse a été réalisée en utilisant un modèle de régression logistique inconditionnelle multivariée. La date index a été définie comme le début de la grossesse et l'exposition à la caféine a été considérée dichotomique.

Étude 2. Association entre l'exposition de la caféine pendant la grossesse et petite pour l'âge gestationnel (PAG) :

Des statistiques descriptives ont été utilisées pour comparer les femmes ayant accouché d'enfants PAG (cas) à celles ayant des naissances non PAG (témoins).

Des modèles de régression logistique non conditionnelle multivariée ont été effectués afin de quantifier l'association entre la consommation de caféine pendant la grossesse et

le risque du nouveau-né PAG. L'exposition a été définie dans un premier temps dichotomique (oui / non), ensuite catégorique (0 / < 100 mg / 100–300 mg / > 300 mg de caféine / jour). Les ajustements ont été effectués pour tous les facteurs de risque de PAG. (Tableau 7)

2.14. CALCUL DE LA TAILLE D'ÉCHANTILLON

Le calcul de la taille de l'échantillon nécessaire pour la détection d'une association entre la consommation de caféine pendant la grossesse et le risque de PAG a été obtenu en utilisant 'The Open Source Epidemiologic Statistics for Public Health'. (<http://www.openepi.com/OE2.3/Menu/OpenEpiMenu.htm>).

L'erreur de type 1 $\alpha = 0,05$ et la puissance $\beta = 0,80$. La probabilité d'exposition chez les témoins était d'environ 70%. Selon nos constatations, pour un rapport de cote minimal de 1,5, et un ratio de témoins par cas de 6:1, la taille de l'échantillon nécessaire afin de détecter une association statistiquement significative était d'environ 2183 participants, ce qui est bien en deçà de la taille de notre échantillon qui est de 3286 de l'étude PAG.

Sample Size for Unmatched Case-Control Study

For:

Two-sided confidence level(1-alpha)	95
Power (% chance of detecting)	80
Ratio of Controls to Cases	6
Hypothetical proportion of controls with exposure	70.1
Hypothetical proportion of cases with exposure:	77.86
Least extreme Odds Ratio to be detected:	1.50

	Kelsey	Fleiss	Fleiss with CC
Sample Size - Cases	312	299	314
Sample Size – Controls	1871	1794	1883
Total sample size:	2183	2093	2197

References

Kelsey et al., Methods in Observational Epidemiology 2nd Edition, Table 12-15

Fleiss, Statistical Methods for Rates and Proportions, formulas 3.18 & 3.19

CC = continuity correction

Results are rounded up to the nearest integer.

Print from the browser menu or select, copy, and paste to other programs.

Results from OpenEpi, Version 2, open source calculator--SSCC

<http://www.openepi.com/OE2.3/SampleSize/SSCC.htm#>

Source file last modified on 09/21/2010 02:10:31

2.15. CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES ET ATTESTATION DE CONSENTEMENT

L'étude a été approuvée par le comité d'éthique du centre de recherche du CHU Sainte-Justine. En outre, une autorisation de la CAI (Commission d'accès à l'information) a été obtenue dans le but d'avoir accès à l'information concernant les femmes incluses dans notre étude.

En ce qui concerne le consentement des participantes, l'accord des femmes a été obtenu grâce à une attestation de consentement qui leur a été envoyée en même temps que le questionnaire auto-administré. Toutes les femmes incluses dans cette étude avaient retourné leur formulaire de consentement dûment signé ainsi que leur questionnaire.

Enfin, toutes les informations collectées sont à caractère confidentiel et ne sont accessibles que par l'équipe de recherche.

3. RÉSULTATS

Predictors Of Caffeine Intake During Pregnancy

Gamaoun Rihab, BSc^{1,2}

Sheehy Odile, MSc²

Bérard Anick, PhD^{1,2}

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

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

This study was supported by the ‘Fonds de la Recherche en Santé du Québec’ (FRSQ), the ‘Réseau Québécois de Recherche sur l’Usage des Médicaments’ (RQRUM). Dr. Anick Bérard is the recipient of a career award from the FRSQ, and is on the endowment Research Chair of the Famille Louis–Boivin on ‘Medications, Pregnancy and Lactation’ at the Faculty of Pharmacy of the University of Montreal.

Corresponding author:

Dr Anick Bérard

Research Center, CHU Sainte–Justine

3175, Côte–Sainte–Catherine

Montral (Quebec) H3T 1C5

No conflicts of interest to declare.

Running title: Predictors of caffeine intake during pregnancy

Keywords: caffeine; predictors of use; pregnancy; Quebec Pregnancy Registry.

Word count: 2443

ABSTRACT

BACKGROUND: Despite governmental recommendations to pregnant women on reducing their caffeine intake, many recent studies report that a considerable proportion of them maintain this consumption during their pregnancy.

OBJECTIVES: 1) To identify the prevalence of caffeine intake during pregnancy and the most consumed dosages and; 2) to determine predictors of caffeine intake during pregnancy.

METHODS: A questionnaire was mailed to 8505 women randomly selected from the Quebec Pregnancy Registry. This cohort was created by the linkage of three administrative databases: Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ), Méd-Echo, and l'Institut de la statistique du Québec (ISQ). Eligible women were continuously insured by the RAMQ drug plan for at least 12 months before, and during pregnancy, and gave birth to a live born between January 1998 and December 2003 in one of Quebec's hospitals. Among eligible women, those with diabetes and psychoses, and those who gave birth to a baby with congenital malformation were selected first. Data Analysis includes descriptive statistics and multivariate logistic regression.

RESULTS: Among the 3260 women included in the study, 2357 (72.30%) continued their consumption during pregnancy. Multivariate analyses showed that maternal age, place of birth, RAMQ insurance status, hypertension, hospitalisation before pregnancy and smoking were all predictors of caffeine intake during pregnancy. However education level and illicit drug use were negatively associated to caffeine exposure during pregnancy.

CONCLUSION: Caffeine intake during pregnancy still very common despite governmental recommendations. Given that, to determine predictors of caffeine intake is crucial for making better nutritional recommendations for pregnant women.

INTRODUCTION

Caffeine is the most frequently consumed psychoactive substance in the world.¹ More than 80% of the world's population consumes caffeine on a daily basis.¹ Its prevalence differs between countries and cultures. According to Statistics Canada, over 20% of men and 15% of women aged between 31 and 70 years old consume caffeine beyond the recommended maximum daily intake of 400 milligrams.² This high use can be explained by the desirable pharmacological effects of caffeine such as enhancing mood,³⁻⁵ improving cognitive functioning and reducing feelings of tiredness.³⁻⁹ However, excessive caffeine consumption may be harmful. A report published by the office of alcoholism and substance abuse services in New York (NY, USA) suggests that continued high dosage of caffeine intake is associated with a withdrawal syndrome, which may lead to restlessness, nervousness, muscle twitches, tachycardia, sweating and gastrointestinal or bowel disturbances.¹⁰ In addition, caffeine is completely absorbed by the gastro-intestinal tract and can easily cross encephalic and placental membranes.¹¹ This property makes it potentially risky for pregnant women.

Furthermore, caffeine elimination during pregnancy is delayed due to increased oestrogen concentrations induced by gestation.^{12,13} This effect may enhance caffeine's half-life in the maternal and foetal blood-flow. As a competitor of adenosine receptors, a high intake of caffeine may also alter oxygen use in tissues and causes cellular hypoxia.¹⁴ Finally, caffeine increases the intracellular concentration of 3'5' adenosine monophosphate (cyclic AMP), an important second messenger in the cellular metabolism. All these properties can interact with foetal development and cause growth restriction.¹⁵ This hypothesis was confirmed in many experimental studies conducted in animal which suggested an association between caffeine intake and adverse pregnancy outcomes including growth restriction.¹⁶⁻¹⁸

As a consequence, in 1980, the U.S. Food and Drug Administration (FDA) recommended to pregnant women avoidance or limited caffeine intake during

pregnancy.¹⁹ In Canada, the Public Health Agency of Canada recommended that all women of childbearing age should not consume more than 300mg per day.²⁰ Despite these recommendations, epidemiological studies showed that the prevalence of caffeine intake during pregnancy still high;²¹ this prevalence is relatively high with 74% of surveyed women reporting caffeine ingestion in the first month of pregnancy.¹¹

In “Intake panel survey”, an american study published in 2004,²² authors reported an average caffeine consumption among pregnant women of 58 mg / day compared to 91–109 mg / day in women of reproductive age. *Collier* and al.’s showed that 11% of pregnant women reported drinking at least 300 mg/day and only 17% reported drinking less than 100 mg/day.²³ These findings were comparable to *Claussion* and al.’s study which showed that 13% of mothers reported drinking about 300 mg of caffeine per day during their pregnancy.²⁴

Given the limited data on the prevalence and predictors of caffeine intake during pregnancy, our objectives were 1) to measure the prevalence of caffeine intake before and during pregnancy among Canadian pregnant women and 2) to determine predictors of caffeine intake during pregnancy. Determine predictors of caffeine intake during pregnancy can be very helpful to make better nutritional recommendations for pregnant women and to identify those who would be important caffeine consumers.

METHODS

Data collection

We used data from the Quebec Pregnancy Registry, an ongoing registry of all pregnancies in Quebec since 1997 to 2003. The Quebec Pregnancy Registry was created by the linkage of three administrative databases: the "Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ)" database, MED-ÉCHO and the "Institut de la statistique du Québec".

The RAMQ database contains data on medical services, filled prescriptions, physician-based diagnoses (according to the International Classification of Diseases, 9th revision),

visits to physicians and emergency departments, medical procedures, admissions to hospital, characteristics of patients and health care providers. The RAMQ covers the health care costs of all residents of Quebec, but it covers only a portion of the population for the cost of medications. People covered by the drug portion of the plan include those of 65 years of age and older, recipients of social assistance and workers and their families who do not have access to a private drug insurance program. These people account for about 43% of the overall population of Quebec and 36% of pregnant women in Quebec. MED-ÉCHO is a provincial database that records information on admissions to acute care hospitals for all residents of the province. It includes the gestational age (defined from the first day of the last menstrual period to the end of pregnancy, as confirmed by ultrasound) for planned and clinically detected spontaneous abortions and deliveries.

The "Institut de la statistique du Québec" database provides data on all births and deaths in Quebec, including birth weight and gestational age.

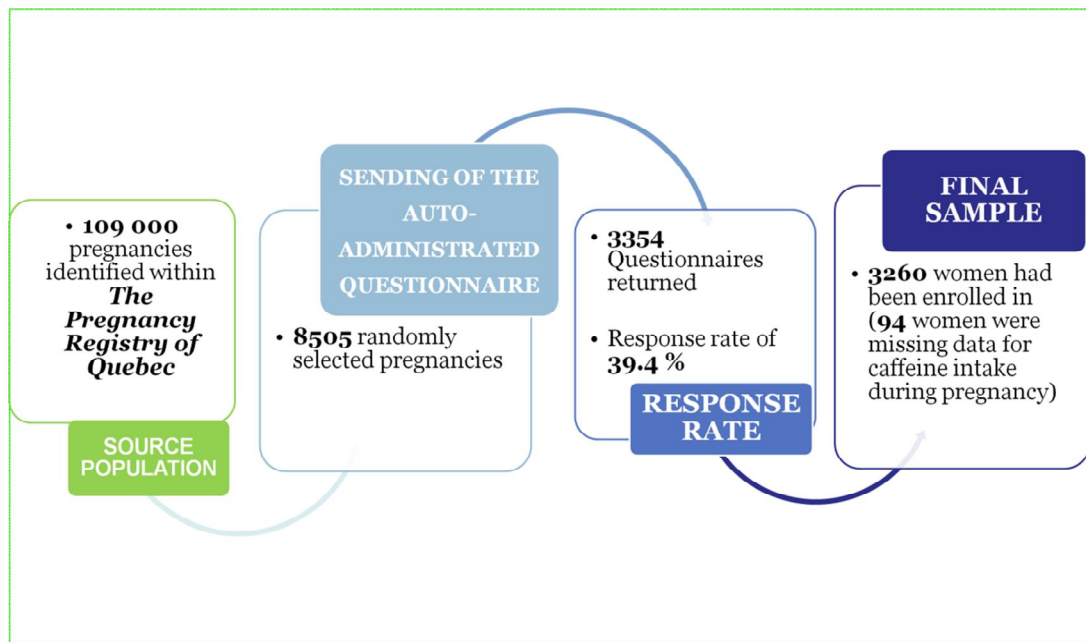
Women are followed in the Quebec Pregnancy Registry from the date of entry (the first day of the last menstrual period, as confirmed by ultrasound) until the end of pregnancy.

Information on maternal lifestyles, smoking, alcohol use, exercise, maternal body mass index (BMI), pregnancy history, use of over-the-counter medication, herbal product use and folic-acid use are not available in the Quebec Pregnancy Registry. In order to collect data on these variables, a self-administered questionnaire was mailed to a sample of 8505 women selected from the Quebec Pregnancy Registry. Women with a diagnosis of diabetes or hypertension or asthma or mental disorder and those who delivered a child with congenital malformations were selected de facto since collected data was intended to serve several research studies. Questionnaire data were then linked to the Quebec Pregnancy Registry data using a unique encrypted identifier for each woman.

The study was approved by the CHU Sainte-Justine's ethics committee and the linkage of the data was authorized by 'La Commission d'Accès à l'Information du Québec'.

Study population

Women were eligible for this study if they were continuously insured by the RAMQ drug plan for at least one year before their first day of gestation and during pregnancy, gave birth to a live born between January 1998, and December 2003 in one of Quebec's hospitals and filled the self-administrated questionnaire.



Sample Construction Details

Caffeine intake definition

Exposure to caffeine was obtained from the self-administered questionnaire. Women were asked to report the number of consumed cups per week (1 cup counts for 100 mg of caffeine). Data were collected for the twelve months preceding and during pregnancy. Caffeine sources considered were all sorts of coffee, teas and caffeinated soft drinks. Caffeine intake during pregnancy was first considered as a dichotomised variable (yes vs. no). We also investigated a dose-response relationship between caffeine intake

(<100 mg / day, 100–300 mg / day and >300 mg / day) using non users as the reference category.

Statistical analyses

The prevalence of caffeine intake before then during pregnancy was calculated by dividing the number of women who had consumed at least one caffeinated drink for each period of time (before pregnancy then during pregnancy) independently over the number of responders. The mean of daily caffeine consumption was calculated by dividing the number of consumed cups per week by 7 days.

Initially, Chi square tests were used to compare characteristics of caffeine users and caffeine non users. Then, multivariate logistic regression models were accomplished to identify and quantify predictors of caffeine intake during pregnancy. Index date corresponds to the first day of pregnancy, which is also the first day of the last menstrual period.

Covariates

The following potential confounding variables were assessed at the index date: (1) Sociodemographic characteristics [maternal age, place of birth (rural vs urban), RAMQ insurance status (adherent vs welfare recipient) , race (Caucasian versus non-Caucasian), marital status (living alone – co-habiting), education level (secondary vs post-secondary) and household income (≤ 18000 , 18001–30000, 30001–46000, 46001–67000, >67000)] ; (2) Lifestyle habits before pregnancy [exercise (yes / no) , smoking before pregnancy (yes / no) and illicit drug use (yes / no)] , (3) Health status [multivitamin use before pregnancy (yes / no) , number of different prescribed medications used before pregnancy (0–3 / ≥ 4) , co-morbidities before or during pregnancy (yes/ no) – including diabetes (ICD–9 codes 250–259, 271.4 , 790.2 and at least one prescription for medication for diabetes AHFS codes 68:20.08, 68:20.20, and 68:20.92), hypertension (ICD–9 codes 640–642, or at least one prescription for any antihypertensive drug, AHFS class 24:08), asthma (ICD–9 codes 493.0, 493.1 and 493.9, or at least one prescription for any anti-asthmatic drug), depression (ICD–9 codes

296,309, 311); emergency department visit/hospitalisations before pregnancy (yes / no), physician visits in the year during pregnancy]; (4) Having a newborn with a major congenital malformation.

Analyses were executed using SAS program version 9.2 and $p < 0.05$ was considered significant.

RESULTS

Prevalence of caffeine intake

Among the 8505 women selected from the ‘Quebec Pregnancy Registry’, 3260 women were enrolled in this study. The prevalence of caffeine use before and during was 87.25%, and 72.53%, respectively. Among women who consumed caffeine during pregnancy, 54.30% were smokers during pregnancy. **(Table 1)**

Regarding categorised caffeine intake, among the 3202 women who reported their consumption dosage, 28.83% were non caffeine users, 49.41% of them consumed <100 mg of caffeine per day, 18.93% of them consumed between 100–300 mg per day, and only 2.84% over 300 mg per day.

Predictors of caffeine intake

Predictors of caffeine intake during pregnancy are presented in **Table 2**. During pregnancy, predictors increasing the likelihood of consuming caffeinated drinks were maternal age [OR = 1.03, 95% CI (1.01–1.05)], smoking [OR = 3.15, 95% CI (2.58–3.85)], hypertension [OR = 1.59, 95% CI (1.14–2.23)] and hospitalisation before pregnancy [OR = 1.45, 95% CI (1.11–1.89)] ; while being an adherent as a RAMQ insurance status [OR = 0.71 , 95% CI (0.56–0.90)], place of birth in rural area [OR = 0.78, 95% CI (0.64–0.98)], postsecondary education level [OR = 0.81, 95% CI (0.66–0.99)] and illicit drug use [OR = 0.71, 95% CI (0.58–0.99)] decreased the likelihood of being exposed to caffeine during pregnancy. **(Table 2)**

DISCUSSION

Our results suggest that up to 72% of pregnant women took at least one caffeinated drink during pregnancy and that the majority of them consume less than 100 mg of caffeine per day. When potential confounders were taken into account, maternal age, place of birth, being welfare recipients and smoking were positively associated with caffeine intake during pregnancy. We also found that a higher education level and illicit drug use before pregnancy were preventive factors for consuming caffeinated drinks during pregnancy.

High prevalence of caffeine intake during pregnancy has also been reported by previous studies. According to Pirie et al.'s study,²⁵ 92.6% of women drink caffeinated beverages before pregnancy and 74 % of surveyed women reported consuming caffeine in the first month of pregnancy according to Lawson et al. study.²¹

Regarding predictive factors of caffeine intake during pregnancy, maternal age has already been reported as associated to caffeine consumption per day in previous studies.^{26,27} Positive association between smoking and higher caffeine consumption were also found in Hewlett's et al. and Zavela's et al. studies.^{26,28} Regarding the association with hypertension, experimental studies have shown that caffeine can increase plasma concentrations of stress hormones, as adrenaline, noradrenaline, and cortisol; which can lead to an increase of blood pressure and hypertension.²⁹⁻³¹

Concerning preventive factors of caffeine consumption during pregnancy, highly educated women were less likely to consume caffeine during pregnancy, probably because they are more aware of the risks that exposure to current caffeine during pregnancy.³²

Also, the negative association between given birth in an urban area and caffeine intake has also been suggested as preventive in the study of Brooten et al. ,³³ which could also be explained by the level of education of women in urban areas and greater awareness of

risk behaviors during pregnancy in comparison to those in rural area which are usually less educated.

In addition, being an adherent to the drug insurance program of the RAMQ seems to be a preventive factor against caffeine consumption during pregnancy, which could once again be explained by the level of education of women who are workers compared to those unemployed, and thus with a greater awareness of risk behaviors during pregnancy.

Finally, the negative association with the use of illicit drugs could be explained by the fact that illicit drug users tend to consume illicit substances instead of caffeine in order to seek the desired sensation.^{10,34}

Strengths and limitations

To our knowledge, our study is the first population-based study investigating caffeine intake predictors among Canadian pregnant women. In fact, caffeine intake data are limited.³⁴ Besides few survey's data,^{22,35} epidemiological studies on caffeine intake prevalence during pregnancy are very rare.²⁵ Most of the studies involves caffeine only as exposure and focuses on the prevalence of pregnancy outcomes more than caffeine's use prevalence.^{23,24}

The response rate to the questionnaire was about (39.4%). However, descriptive analyses showed that women who filled the questionnaire and those who did not had similar profiles regarding the majority of variables considered in the present study such as maternal age, socio-demographic characteristics and comorbidities.³⁶ Hence, the use of a self-administrated questionnaire allowed us to control for potential confounders missing from the Quebec Pregnancy Registry.

Among potential study limitations we consider the fact that caffeine intake was collected retrospectively could potentially be misclassified. Indeed, recall bias could potentially affect our findings. However, we believe that recall bias was comparable between women with a preterm birth newborn and those without preterm birth newborn, leading

to a non-differential misclassification, resulting in an underestimate of the true risk. Also, we considered the most common and daily consumed caffeine sources such as coffee, tea, and caffeinated soft drinks.

Furthermore, the majority of our study population belonged to a relatively low socio-economic social class; however Berard and Lacasse have shown that socioeconomic status was an effect modifier but not a confounder in etiologic studies performed in the Quebec Pregnancy Registry.³⁷ Therefore, generalisability of findings could be affected.

Finally, even with such a large sample size, we lacked statistical power to identify statistically significant association between caffeine intake and preterm birth for both dichotomous and categorical exposure. Therefore, further studies are needed to confirm these findings.

CONCLUSION

Our study showed that 72.25% of pregnant women consumed at least one caffeinated drink during their pregnancy. Multivariate analyses showed that maternal age, smoking, hypertension and hospitalisation before pregnancy were all predictors of caffeine intake during pregnancy. And knowing that the safety of caffeine use during pregnancy remains imprecise, these detected predictors could help healthcare professionals to identify the more likely women to consume caffeine and make them more aware about risks related to high caffeine intake during pregnancy.

Table1 – Descriptive analysis for predictors of caffeine use during pregnancy			
Characteristics	Caffeine users n = 2357 (72.3%)	non users n= 903 (27.7%)	p value
Maternal age – year	27.7 (5.57)	27.1 (5.42)	0.01
Place of birth			
Urban	1729 (73.36)	698 (77.30)	0.02
Rural	628 (26.64)	205 (22.70)	
RAMQ Drug Insurance Program Status			<.0001
Welfare recipients	699 (77.41)	204 (22.59)	
Adherents	1639 (69.54)	718 (30.46)	
Race			0.01
Caucasian/White	2221 (94.23)	823 (91.14)	
Others	136 (5.77)	80 (8.86)	
Marital status			0.22
Living alone	356 (15.10)	121 (13.40)	
Co-habiting	2001 (84.9)	782 (86.60)	
Education level			<.0001
High school	1506 (63.89)	483 (53.49)	
Postsecondary educated	851 (36.11)	420 (46.51)	
Household income – CDN\$/yr			0.10
≤18000 \$	807 (34.24)	287 (31.78)	
18001 – 30000 \$	673 (28.55)	249 (27.57)	
30001 – 46000 \$	475 (20.15)	182 (20.16)	
46001 – 67000 \$	256 (10.86)	107 (11.85)	
>67000 \$	146 (6.19)	78 (8.64)	

Table1 – Descriptive analysis for predictors of caffeine use during pregnancy

Exercice / physical activities (yes / no)	1890 (80.19)	725 (80.29)	0.95
Smoking (yes / no)	1213 (54.30)	246 (29.39)	<.0001
Illicit drug use (yes / no)	376 (15.95)	134 (14.84)	0.43
Multivitamins (yes / no)	709 (30.08)	284 (31.45)	0.45
Number of different medications used			0.07
0–3	1352 (57.36)	549 (60.80)	
≥ 4	1005 (42.64)	354 (39.20)	
Asthma (yes / no)	395 (16.76)	156 (17.28)	0.72
Depression (yes / no)	159 (6.75)	49 (5.43)	0.17
Diabetes (yes / no)	229 (9.72)	73 (8.08)	0.15
Hypertension (yes / no)	231 (9.80)	74 (8.19)	0.16
Emergency department visits or hospitalisation before pregnancy (yes / no)	397 (16.84)	106 (11.74)	0.01
Physician visits before pregnancy			0.83
0–3	511 (21.68)	202 (22.37)	
4–5	459 (19.47)	180 (19.93)	
≥ 6	1387 (58.85)	521 (57.70)	
Misscarige history (yes / no)	542 (23.00)	186 (20.60)	0.14
Abortion history (yes / no)	110 (4.67)	37 (4.10)	0.48

Table 2 – Univariate and multivariate analysis for predictors of caffeine use during pregnancy

Characteristics	Univariate analysis	Multivariate analysis
	95% CI	95% CI
Maternal age – (year)	1.02 (1.01–1.04)	1.03 (1.01–1.05)
Region		
Urbain	Ref	Ref
Rural	1.24 (1.03–1.48)	0.79 (0.64–0.98)
RAMQ Drug Insurance Program Status		
Welfare recipients	Ref	Ref
Adherents	0.67 (0.56–0.80)	0.71 (0.56–0.90)
Race		
Caucasian/White	Ref	Ref
Others	0.63 (0.47–0.84)	0.78 (0.56–1.09)
Marital status		
Living alone	Ref	Ref
Co-habiting	0.87 (0.70–1.09)	1.10 (0.83–1.46)
Education level		
High school	Ref	Ref
Post-secondary educated	0.65 (0.56–0.76)	0.81 (0.66–0.99)
Household income – CDN\$/yr		
≤ 18000 \$	Ref	Ref
18001 – 30000 \$	0.96 (0.79–1.17)	1.16 (0.90–1.50)
30001 – 46000 \$	0.93 (0.75–1.15)	1.18 (0.89–1.58)
46001 – 67000 \$	0.85 (0.65–1.11)	1.06 (0.75–1.50)
> 67000 \$	0.67 (0.49–0.90)	0.98 (0.66–1.45)

Table 2 – Univariate and multivariate analysis for predictors of caffeine use during pregnancy

Exercise / physical activities (yes / no)	0.99 (0.82–1.20)	0.76 (0.55–1.06)
Smoking (yes / no)	2.85 (2.41–3.38)	3.15 (2.58–3.85)
Illicit drug use (yes / no)	1.09 (0.88–1.35)	0.76 (0.58–0.99)
Multivitamins (yes / no)	0.94 (0.79–1.11)	0.79 (0.60–1.05)
Number of different medications used		
0–3	Ref	Ref
≥ 4	1.15 (0.99–1.35)	0.96 (0.78–1.19)
Asthma (before and / or during pregnancy) (yes / no)	0.96 (0.79–1.18)	0.80 (0.62–1.02)
Depression (before and / or during pregnancy) (yes / no)	1.26 (0.91–1.75)	1.21 (0.82–1.78)
Diabete (before and / or during pregnancy) (yes / no)	1.22 (0.93–1.61)	1.19 (0.86–1.67)
Hypertension (before and / or during pregnancy) (yes / no)	1.22 (0.93–1.60)	1.59 (1.14–2.23)
Emergency department visits or hospitalisation before pregnancy (yes / no)	1.52 (1.21–1.91)	1.45 (1.11–1.89)
Physician visits before pregnancy –		
0–2	Ref	Ref
3–5	1.01 (0.79–1.28)	1.09 (0.88–1.44)
≥ 6	1.05 (0.87–1.27)	0.96 (0.74–1.23)
Abortion history (yes / no)	1.15 (0.78–1.68)	1.09 (0.71–1.70)
Misscarige history (yes / no)	1.15 (0.95–1.39)	0.87 (0.70–1.08)

REFERENCES

1. Svikis DS, Berger N, Haug NA, Griffiths RR. Caffeine dependence in combination with a family history of alcoholism as a predictor of continued use of caffeine during pregnancy. *Am J Psychiatry* 2005;162:2344-51.
2. Santé_Canada. Aliments et nutrition. La caféine et votre santé,; 2005.
3. Childs E, de Wit H. Enhanced mood and psychomotor performance by a caffeine-containing energy capsule in fatigued individuals. *Exp Clin Psychopharmacol* 2008;16:13-21.
4. Heatherley SV, Hayward RC, Seers HE, Rogers PJ. Cognitive and psychomotor performance, mood, and pressor effects of caffeine after 4, 6 and 8 h caffeine abstinence. *Psychopharmacology (Berl)* 2005;178:461-70.
5. Schneider R, Gruner M, Heiland A, et al. Effects of expectation and caffeine on arousal, well-being, and reaction time. *Int J Behav Med* 2006;13:330-9.
6. Haskell CF, Kennedy DO, Milne AL, Wesnes KA, Scholey AB. The effects of L-theanine, caffeine and their combination on cognition and mood. *Biol Psychol* 2008;77:113-22.
7. Childs E, de Wit H. Subjective, behavioral, and physiological effects of acute caffeine in light, nondependent caffeine users. *Psychopharmacology (Berl)* 2006;185:514-23.
8. Evans SM, Griffiths RR. Caffeine tolerance and choice in humans. *Psychopharmacology (Berl)* 1992;108:51-9.
9. Tieges Z, Snel J, Kok A, Plat N, Ridderinkhof R. Effects of caffeine on anticipatory control processes: evidence from a cued task-switch paradigm. *Psychophysiology* 2007;44:561-78.

10. Office_of_Alcoholism_and_Substance_Abuse_Services. Caffeine - updated from previous release of 03/03. In. New York State.
11. Dlugosz L, Bracken MB. Reproductive effects of caffeine: a review and theoretical analysis. *Epidemiologic reviews* 1992;14:83-100.
12. Parsons Wd AJVNAH. Elimination of transplacentally acquired caffeine in fullterm neonates. In: *Pediatr Res*; 1976.
13. Soyka LF. Effects of methylxanthines on the fetus. *Clin Perinatol* 1979;6:37-51.
14. Bowmer CJ, Yates MS. Therapeutic potential for new selective adenosine receptor ligands and metabolism inhibitors. *Trends Pharmacol Sci* 1989;10:339-41.
15. Fenster L, Eskenazi B, Windham GC, Swan SH. Caffeine consumption during pregnancy and fetal growth. *Am J Public Health* 1991;81:458-61.
16. Brent RL, Christian MS, Diener RM. Evaluation of the reproductive and developmental risks of caffeine. *Birth Defects ResB DevReprodToxicol* 2011.
17. Momoi N, Tinney JP, Liu LJ, et al. Modest maternal caffeine exposure affects developing embryonic cardiovascular function and growth. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008;294:H2248-56.
18. Christian MS, Brent RL. Teratogen update: evaluation of the reproductive and developmental risks of caffeine. *Teratology* 2001;64:51-78.
19. Food_And_Drug_Administration. Caffeine NICI Pregnancy; 2003.
20. Public_health_agency_of_Canada. Healthy pregnancy : caffeine and pregnancy. In; 2008.
21. Lawson CC, LeMasters GK, Wilson KA. Changes in caffeine consumption as a signal of pregnancy. *Reprod Toxicol* 2004;18:625-33.

22. Knight CA, Knight I, Mitchell DC, Zepp JE. Beverage caffeine intake in US consumers and subpopulations of interest: estimates from the Share of Intake Panel survey. *Food Chem Toxicol* 2004;42:1923-30.
23. Collier SA, Browne ML, Rasmussen SA, Honein MA. Maternal caffeine intake during pregnancy and orofacial clefts. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2009;85:842-9.
24. Clausson B, Granath F, Ekblom A, et al. Effect of caffeine exposure during pregnancy on birth weight and gestational age. *American journal of epidemiology* 2002;155:429-36.
25. Pirie PL, Lando H, Curry SJ, McBride CM, Grothaus LC. Tobacco, alcohol, and caffeine use and cessation in early pregnancy. *Am J Prev Med* 2000;18:54-61.
26. Hewlett P, Smith A. Correlates of daily caffeine consumption. *Appetite* 2006;46:97-9.
27. Norton R, Lazev AB, Sullivan MJ. The Buzz on caffeine : patterns of caffeine use in a convenience sample of college students. *Journal of Caffeine research*;1.
28. Zavela KJJA, rnett JE, edi KJ, tvan JA, Matarazzo JD. Concurrent use of cigarettes, alcohol and coffee. In; 1990:835-45.
29. Robertson D, Frolich JC, Carr RK, et al. Effects of caffeine on plasma renin activity, catecholamines and blood pressure. *The New England journal of medicine* 1978;298:181-6.
30. Lane JD, Adcock RA, Williams RB, Kuhn CM. Caffeine effects on cardiovascular and neuroendocrine responses to acute psychosocial stress and their relationship to level of habitual caffeine consumption. *Psychosomatic medicine* 1990;52:320-36.

31. Lovallo WR, al'Absi M, Pincomb GA, et al. Caffeine and behavioral stress effects on blood pressure in borderline hypertensive Caucasian men. *Health psychology : official journal of the Division of Health Psychology, American Psychological Association* 1996;15:11-7.
32. McCormack B, Sim MG. Teen pregnancy--a program for awareness and health education. *Australian family physician* 2005;34:17-20.
33. Brooten D, Peters MA, Glatts M, et al. A survey of nutrition, caffeine, cigarette and alcohol intake in early pregnancy in an urban clinic population. *J Nurse Midwifery* 1987;32:85-90.
34. Griffiths RR, Woodson PP. Caffeine physical dependence: a review of human and laboratory animal studies. *Psychopharmacology (Berl)* 1988;94:437-51.
35. HealthSaver. HealthSaver Caffeinated Cities Survey. 2007 - 2008.
36. Moussally K, Oraichi D, Berard A, Moussally K, Oraichi D, Berard A. Herbal products use during pregnancy: prevalence and predictors. *Pharmacoepidemiology & Drug Safety* 2009;18.
37. Berard A, Lacasse A, Berard A, Lacasse A. Validity of perinatal pharmacoepidemiologic studies using data from the RAMQ administrative database. *Canadian Journal of Clinical Pharmacology/Journal Canadien de Pharmacologie Clinique* 2009;16.

Caffeine intake during pregnancy and the risk of newborns small for the gestational age (SGA)

Gamaoun Rihab, BSc^{1,2}

Sheehy Odile, MSc²

Bérard Anick, PhD^{1,2}

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

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

This study was supported by the ‘Fonds de la Recherche en Santé du Québec’ (FRSQ), the ‘Réseau Québécois de Recherche sur l’Usage des Médicaments’ (RQRUM). Dr. Anick Bérard is the recipient of a career award from the FRSQ, and is on the endowment Research Chair of the Famille Louis–Boivin on ‘Medications, Pregnancy and Lactation’ at the Faculty of Pharmacy of the University of Montreal.

Corresponding author:

Dr Anick Bérard

Research Center, CHU Sainte–Justine

3175, Côte–Sainte–Catherine

Montral (Quebec) H3T 1C5

No conflicts of interest to declare.

Running title: Caffeine intake during pregnancy and the risk of SGA.

Keywords: caffeine; pregnancy; SGA; Quebec Pregnancy Registry; case–control.

Word count: 2766

ABSTRACT

BACKGROUND: Given that pregnant women commonly consume caffeinated beverages, caffeine intake during pregnancy has been the subject of many epidemiological studies focusing on its possible reproductive adverse effects. Nevertheless, the risk of small for gestational age (SGA) remains largely under-investigated.

AIM: To quantify the association between caffeine intake during pregnancy and the risk of SGA.

METHODS: A questionnaire was mailed to 8505 women randomly selected from the Quebec Pregnancy Registry which was created with the linkage of three administrative databases: RAMQ, MED-ECHO and ISQ. Eligible women gave birth to a singleton liveborn between January 1998 and December 2003 in Quebec. A case-control study was conducted to quantify the risk of SGA associated with caffeine intake during pregnancy. SGA cases were defined as newborns with a birth weight adjusted for gestational age and sex < than the 10th percentile according to Canadian charts; all remaining newborns were considered controls.

RESULTS: Among the 8505 recruited women, 3185 (37.4%) were included in the study; among them 372 (11.1%) SGA cases were identified. Adjusting for potential confounders, a statistically significant association was found between caffeine intake during pregnancy and the risk of SGA [OR = 1.19, 95% CI (1.01 – 1.40)].

CONCLUSION: Our results suggest an association between caffeine intake during pregnancy and the risk of SGA newborns.

INTRODUCTION

Caffeine is the most frequently consumed psychoactive substance in the world.¹ More than 80% of the world's population consumes caffeine on a daily basis.¹ Its prevalence differs between countries and cultures. According to Statistics Canada, over 20% of men and 15% of women aged between 31 and 70 years old consume caffeine beyond the recommended maximum daily intake of 400 milligrams.² This high use can be explained by the desirable pharmacological effects of caffeine such as enhancing mood,³⁻⁵ improving cognitive functioning and reducing feelings of tiredness.^{3,4,6-9} However, excessive caffeine consumption may be harmful. A report published by the office of alcoholism and substance abuse services in New York (NY, USA) suggests that continued high dosage of caffeine intake is associated with a withdrawal syndrome, which may lead to restlessness, nervousness, muscle twitches, tachycardia, sweating and gastrointestinal or bowel disturbances.¹⁰ In addition, caffeine is completely absorbed by the gastro-intestinal tract and can easily cross encephalic and placental membranes.¹¹ This property makes it potentially risky for pregnant women.

Furthermore, caffeine elimination during pregnancy is delayed due to increased oestrogen concentrations induced by gestation.^{12,13} This effect may enhance caffeine's half-life in the maternal and foetal blood-flow. As a competitor of adenosine receptors, a high intake of caffeine may also alter oxygen use in tissues and causes cellular hypoxia.¹⁴ Finally, caffeine increases the intracellular concentration of 3'5' adenosine monophosphate (cyclic AMP), an important second messenger in the cellular metabolism. All these properties can interact with foetal development and cause growth restriction.¹⁵ This hypothesis was confirmed in many experimental studies conducted in animal which suggested an association between caffeine intake and adverse pregnancy outcomes including growth restriction.¹⁶⁻¹⁸

As a consequence, in 1980, the U.S. Food and Drug Administration (FDA) recommended to pregnant women avoidance or limited caffeine intake during pregnancy.¹⁹ In Canada, the Public Health Agency of Canada recommended that all women of childbearing age should not consume more than 300mg per day.²⁰ Despite

these recommendations, epidemiological studies showed that the prevalence of considerable caffeine intake during pregnancy is high.²¹

Focusing on the small for gestational age (SGA) as an adverse pregnancy outcome can be justified by the fact that few studies looked at the association between caffeine intake and the risk of SGA, and the majority of them did not adjust for maternal smoking and co-morbidity, two risk factors for SGA.²² Hence, the aim of our study was to quantify the association between caffeine intake during pregnancy and the risk of SGA in a pregnancy cohort in the province of Quebec, adjusting for well known risk factors.

METHODS

Data collection

We used data from the Quebec Pregnancy Registry, an ongoing registry of all pregnancies in Quebec since 1997 to 2003. The Quebec Pregnancy Registry was created by the linkage of three administrative databases: the "Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ)" database, MED-ÉCHO and the "Institut de la statistique du Québec".

The RAMQ database contains data on medical services, filled prescriptions, physician-based diagnoses (according to the International Classification of Diseases, 9th revision), visits to physicians and emergency departments, medical procedures, admissions to hospital, characteristics of patients and health care providers. The RAMQ covers the health care costs of all residents of Quebec, but it only covers a portion of the cost of medications. Portion of people covered by the insurance drug plan includes only those who are 65 years of age and older, recipients of social assistance and workers and their families who do not have access to a private drug insurance program. These people account for about 43% of the overall population of Quebec and 36% of pregnant women in Quebec. MED-ÉCHO is a provincial database that records information on admissions to acute care hospitals for all residents of the province. It includes the gestational age (defined from the first day of the last menstrual period to the end of pregnancy, as

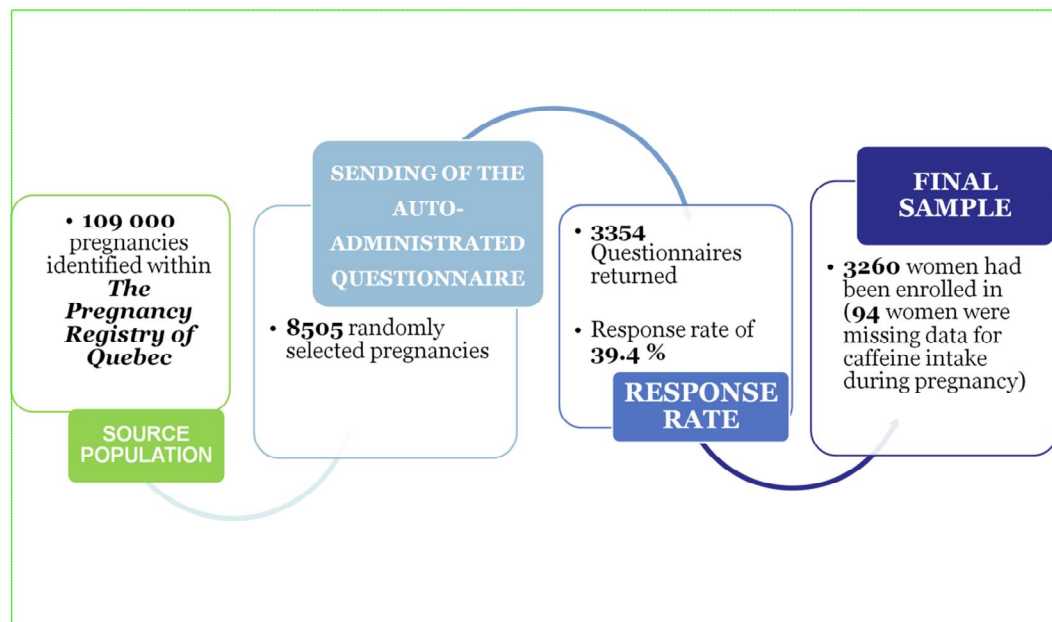
confirmed by ultrasound) for planned and clinically detected spontaneous abortions and deliveries.

The "Institut de la statistique du Québec" database provides data on all births and deaths in Quebec, including birth weight and gestational age.

Women are followed in the Quebec Pregnancy Registry from the date of entry (the first day of the last menstrual period, as confirmed by ultrasound) until the end of pregnancy.

Information on maternal lifestyles, smoking, alcohol use, exercise, maternal body mass index (BMI), pregnancy history, use of over-the-counter medication, caffeine intake and folic-acid use are not available in the Quebec Pregnancy Registry. In order to collect data on these variables, a self-administered questionnaire was mailed to a random sample of 8505 women selected from the Quebec Pregnancy Registry. Women with diabetes or hypertension or asthma or a mental disorder diagnosis and those who delivered a child with congenital malformations were selected de facto. Questionnaire data were then linked to the Quebec Pregnancy Registry data using a unique encrypted identifier for each woman.

Sample Construction Details



The study was approved by the CHU Sainte-Justine's ethics committee and the linkage of the data was authorized by 'La Commission d'Accès à l'Information du Québec'.

Study design

A case-control study analysis was performed within the study population. This study design, when properly designed and used, is a powerful research tool for the verification of epidemiological assumptions such as that studied in our project. In addition, it is an appropriate design to investigate the data that has been collected retrospectively. It is also the most recurring design in assessing various risks during pregnancy and gives fairly reliable results in comparison with other study designs. Cases of SGA were defined as a pregnancy resulting in a newborn with a birth weight adjusted for gestational age and sex < than the 10th percentile according to Canadian charts.²³ Controls were defined as a pregnancy resulting in a newborn with a birth weight adjusted for gestational age and gender that is equal or higher than the tenth percentile according to the Canadian charts. Finally, index date was defined as the calendar date of birth for cases and controls.

Exposure to caffeine during pregnancy

Exposure to caffeine was obtained from the self-administered questionnaire. Women were asked to report the number of consumed cups of caffeinated drink per week (coffee, teas, caffeinated sodas). Data were collected for the twelve months preceding and during pregnancy. Caffeine sources considered were all sorts of coffee, teas and caffeinated soft drinks. Caffeine intake during pregnancy was first considered as a dichotomised variable (yes vs. no). We also investigated a dose-response relationship between caffeine intake (< 100 mg / day, 100-300 mg / day and > 300 mg / day) using non users as the reference category. One hundred milligrams (100 mg) of caffeine were considered by one reported cup independently of its source, this number is the average amount of caffeine of this three main caffeine sources considered all together as it's already used in the literature.²⁴

Definition of covariates

The following potential confounding variables were assessed at the index date: (1) sociodemographic characteristics [maternal age, place of birth (rural versus urban), RAMQ insurance status (adherent versus welfare recipient), race (caucasian versus non-caucasian), marital status (living alone versus co-habiting), education level (secondary versus post-secondary) and household income (≤ 18000 , 18001–30000 , 30001–46000, 46001–67000, > 67000)]; (2) lifestyle habits during pregnancy [exercise (any activity among the listed activities in the questionnaire / no activities at all, alcohol use (at least one cup of alcoholic drinks/no alcoholic drinks at all) and illicit drug use (at least one illicit drug used/no illicit drug at all)]; (3) smoking [smoking before pregnancy (at least one cigarette/no cigarette consumed), smoking during pregnancy (at least one cigarette/no cigarette consumed)]; (4) health status [multivitamin use during pregnancy (at least one multivitamin consumed/no multivitamin consumed), number of different prescribed medications used during pregnancy ($0-3$ / ≥ 4), diagnosed comorbidities before or during pregnancy (yes/no) – including diabetes (ICD–9 codes 250–259, 271.4 , 790.2 and at least one prescription for diabetes medication AHFS codes 68:20.08, 68:20.20, and 68:20.92), hypertension (ICD–9 codes 640–642, or at least one prescription for any antihypertensive drug, AHFS class 24:08), asthma (ICD–9 codes 493.0, 493.1 and 493.9, or at least one prescription for any anti-asthmatic drug), depression (ICD–9 codes 296,309, 311); emergency department visit/hospitalisations during pregnancy (yes / no), prenatal visits (1–5 / 6–12/ ≥ 13)]; (5) having a newborn with a major congenital malformation.

Cofounders adjusted for were selected based on literature and are potentially related whether to caffeine exposure or to the SGA. Cofounders include socio-economic level as a predictor of adverse pregnancy outcomes,²⁵ and risky lifestyles habits (physical activities,²⁶ illicit drug use,²⁷ and other), finally we adjusted for specific co-morbidities and health profiles which can interfere with pregnancy outcomes.

Statistical analysis

Crude and adjusted odds ratios (ORs) with 95% confidence intervals (95% CIs) were calculated in order to examine the association between caffeine intake during pregnancy and the risk of SGA newborns. Analyses were performed separately for dichotomised and categorised caffeine exposure definitions, and $p < 0.05$ was considered significant. All covariates were included in the logistic regression models. All analyses were performed using SAS software (SAS Institute) release 9.2.

RESULTS

Among the 8505 women sampled from the Quebec Pregnancy Registry, 3354 (39.4%) completed and returned their questionnaire. One hundred–sixty–nine women were excluded because of multiple pregnancies or missing data, which resulted in a total study sample of 3185 women. Among them, only 3097 women reported their caffeine consumption and 3041 categorized their intake.

Characteristics of the study population

Descriptive analyses showed that women who filled the questionnaire and those who did not had similar profiles regarding the majority of variables considered in the present study such as maternal age, socio–demographic characteristics and co-morbidities.²⁸ **(Table 1)** Among women with no missing data on dichotomous caffeine intake during pregnancy, we identified 372 (12.0%) cases of SGA newborns. The proportion of women with caffeine intake during pregnancy was 74.7% (n=278) among cases compared to 70.1 % (n=1973) among controls. **(Table 1)**

Caffeine intake during pregnancy and the risk of SGA

A statistically significant association was found between caffeine intake during pregnancy and the risk of SGA newborns in the univariate analysis with dichotomous exposure [OR = 1.31, 95% CI (1.01–1.70)]. **(Table 1)** After adjustment for potential

confounders, caffeine intake during pregnancy remained significantly associated with a higher risk of SGA [OR = 1.19, 95% CI (1.01–1.40)]. **(Table 1)**

Smoking during pregnancy [OR = 1.96, 95% CI (1.23–3.13)], depression [OR = 1.66, 95% CI (1.06–2.60)], asthma [OR = 1.40, 95% CI (1.02–1.92)], hypertension before and/or during pregnancy [OR = 2.04, 95% CI (1.41–2.96)] and having a newborn with major congenital malformations [OR=1.45, 95% CI (1.11 –1.90)] increased the risk of SGA after adjusting for potential confounders. **(Table1)** Women with at least one visit to an emergency department and/or an hospitalization prior and/or during pregnancy had a lower risk of SGA [OR = 0.46, 95% CI (0.32–0.66)]. Only (100–300 mg per day) of caffeine intake during pregnancy significantly increased the risk of SGA [OR=1.58, 95% CI (1.10 –2.27)]. **(Table2)**

DISCUSSION

We found that caffeine intake during pregnancy was associated with the risk of SGA after adjusting for potential confounders. This finding is consistent with previous studies.^{22,24-27,29} Indeed, Klebanoff et al. measured caffeine consumption using paraxanthine serum in the third trimester;²⁴ despite the fact that this method is more reliable than reported consumption, it only reflects recent exposure. Furthermore, Klebanoff et al. used 30 years old blood samples that have been archived, which could potentially lead to lower quality information. This study found that increased third-trimester serum paraxanthine concentration was associated with an increased risk of giving birth to an SGA infant.²⁴ Vik et al. collected caffeine intake prospectively with a diary and defined caffeine intake as the mean intake value between the 17th and the 33th weeks of gestation.²⁵ Smoking status was only collected at the beginning of pregnancy. This study reported that the risk of SGA birth was nearly doubled if the mother had \geq 300 mg daily caffeine intake in the third trimester [OR = 1.8; 95% CI (1.2-2.5)]. As for Parazzini et al.,²⁶ caffeine intake was based on maternal self-reported consumption of coffee, tea and colas, and was categorised as 3 cups per day or less versus more than 3

cups per day. Without taking into account smoking status, SGA risks were estimated at [OR = 1.2; 95% CI (0.8–1.8)], [OR = 1.2; 95% CI (0.8–1.8)] and [OR = 0.9; 95% CI (0.6–1.4)] for consumption of three or more cups of coffee/day during the first, second and third trimester of pregnancy, respectively. Differences between our risk estimates and others can be partly explained by differences in methodologies such as different study design.

Regarding the predictors of SGA, our study confirms previous finding assuming that an increased risk of SGA newborns is associated with smoking before and during pregnancy.³⁰ Our finding concerning the association between hypertension and SGA newborns was also confirmed in previous studies.³¹ We also found that asthma before and / or during pregnancy increase the risk of having SGA newborns. This finding was also confirmed in *Firoozi et al.*' study that showed an increase the risk of SGA (OR 1.27, 95% CI 1.14–1.41) among asthmatic mothers.³² Being a depressive woman before or during pregnancy seems to increase the risk of SGA, which was also confirmed in Chen et al. study in 2011.³³

However, having emergency department visits and/or hospitalisations before and / or during pregnancy decreased the likelihood of delivering an SGA newborn. This can be partly explained by the proper medical follow-up of mothers with co-morbidities that are usually associated with increased risk of SGA newborns.

Strengths and limitations

To our knowledge, this is the first population based study adjusting for co-morbidities, and one of the few studies adjusting for smoking before and during pregnancy.¹¹ Smoking is an important confounder in the association between caffeine intake and the risk of SGA,²⁴ which is likely under-reported and misclassified during gestation due to social desirability bias.³⁴ Therefore, adjustment for smoking before and during pregnancy would likely increase the validity of the estimate of the association between caffeine exposure and the pregnancy outcome.

The response rate to the questionnaire was about (39.4%). Hence, the use of a self-administrated questionnaire allowed us to control for potential confounders missing from the Quebec Pregnancy Registry. Data on lifestyle habits was collected through the auto-administrated questionnaire, so it is was subject of a potential memory bias. Only variables with less than 5% missing data were retained and randomly assigned.

Among potential study limitations we consider the fact that caffeine intake was collected retrospectively and this could be misclassified. Indeed, recall bias could potentially affect our findings. However, we believe that recall bias was comparable between women with an SGA newborn and those without SGA newborn, leading to a non-differential misclassification, resulting in an underestimate of the true risk. Also, we considered the most common and daily consumed caffeine sources such as coffee, tea, and caffeinated soft drinks without taking into account caffeine differences due to coffee quality or cup sizes

Regarding the construction of the sampled population, it is known that women with adverse pregnancy outcomes would remember more easily their exposure to drugs or other substances than women who gave birth to healthy babies, which may also lead to recall bias. However, as caffeine has rarely been associated with congenital malformation and no association between diabetes, psychosis and exposure to caffeine during pregnancy has been proven, we believe that this selection should not affect the internal validity of our study. Nevertheless, the generalizability of the results would be limited to women with similar health profiles and not all the Quebec pregnant women population.

Furthermore, the majority of our study population belonged to a relatively low socio-economic social class, however Berard and Lacasse have shown that socioeconomic status was an effect modifier but not a confounder in etiologic studies performed in the Quebec Pregnancy Registry.³⁵ Therefore, generalisability of findings could be affected.

Finally, even with our large sample size, we lacked statistical power to identify statistically significant associations for specific caffeine intake categories (≤ 100 mg / day and ≥ 300 mg / day).

CONCLUSION

Our study showed that caffeine intake during pregnancy was associated with an increased risk of SGA newborns. Although further studies are needed to confirm these findings, Canadian recommendations concerning caffeine intake during pregnancy should be updated.

Table 1

Univariate and multivariate analysis for dichotomised caffeine intake and the risk of SGA

	SGA cases n = 372	SGA non cases n= 2813	Crude OR <i>(95% CI)</i>	Adjusted OR* <i>(95% CI)</i>
Caffeine intake (n=3097)	278 (74.7)	1973 (70.1)	1.31 (1.01–1.70)	1.19 (1.01–1.40)
Maternal age – year	27.9 (5.9)	27.5 (5.5)	1.01 (0.99–1.03)	1.01 (0.99–1.04)
Place of birth				
Rural	98 (26.3)	733 (26.1)	1.00 (reference)	1.00 (reference)
Urban	274 (73.7)	2080 (73.9)	1.01 (0.79–1.30)	0.97 (0.73–1.29)
RAMQ Insurance Status				
Welfare recipients	123 (33.1)	809 (28.8)	1.00 (reference)	1.00 (reference)
Adherents	249 (66.9)	2004 (71.2)	0.82 (0.65–1.03)	1.03 (0.74–1.42)
Race				
Caucasian	348 (93.5)	2626 (93.3)	1.00 (reference)	1.00 (reference)
Others	24 (6.4)	187 (6.6)	0.97 (0.62–1.50)	1.06 (0.64–1.76)
Marital status				
Living alone	69 (18.5)	402 (14.3)	1.00 (reference)	1.00 (reference)
Co-habiting	303 (81.4)	2411 (85.7)	0.73 (0.55–0.97)	0.84 (0.57–1.22)
Education level				
High school	240 (64.5)	1719 (61.1)	1.00 (reference)	1.00 (reference)
Post-secondary	132 (35.5)	1094 (38.9)	0.86 (0.69–1.08)	1.04 (0.79–1.38)
Household income – CDNS/yr				
≤ 18000 \$	147 (39.5)	957 (34.0)	1.00 (reference)	1.00 (reference)
18001–30000 \$	100 (26.9)	795 (28.3)	0.82 (0.62–1.07)	1.02 (0.71–1.46)
30001–46000 \$	69 (18.5)	556 (19.8)	0.81 (0.60–1.10)	1.04 (0.70–1.55)
46001–67000 \$	40 (10.7)	311 (11.1)	0.84 (0.58–1.21)	1.12 (0.70–1.81)

Table 1- Univariate and multivariate analysis for dichotomised caffeine intake and the risk of SGA

> 67000 \$	16 (4.3)	194 (6.9)	0.54 (0.31–0.92)	0.70 (0.37–1.33)
Exercice – (yes vs. no)	290 (78.0)	2276 (80.9)	0.83 (0.64–1.08)	0.96 (0.71–1.30)
Smoking during pregnancy (n=3029) – (yes vs. no)*	163 (47.4)	899 (33.5)	1.79 (1.43–2.24)	1.96 (1.23–3.13)
Smoking before pregnancy (n=3148) – (yes vs. no)*	196 (57.6)	1229 (46.4)	1.57 (1.25–1.97)	0.91 (0.57–1.45)
Alcohol use – (yes vs. no)	76 (20.4)	531 (18.9)	1.10 (0.84–1.44)	0.93 (0.68–1.29)
Illicit drug use – (yes vs. no)	19 (5.1)	136 (4.8)	1.06 (0.65–1.73)	1.03 (0.57–1.86)
Multivitamins – (yes vs. no)	121 (32.5)	848 (30.1)	0.80 (0.60–1.08)	0.90 (0.64–1.25)
Number of different medications used				
0–3	264 (71.0)	2143 (76.2)	1.00 (reference)	1.00 (reference)
> 4	670 (23.8)	108 (29.0)	1.31 (1.03–1.66)	1.17 (0.86–1.61)
Asthma (before and / or during pregnancy) – (yes vs. no)	90 (24.2)	445 (15.8)	1.70 (1.31–2.20)	1.40 (1.02–1.92)
Depression (before and / or during pregnancy) – (yes vs. no)	34 (9.1)	176 (6.3)	1.51 (1.03–2.21)	1.66 (1.06–2.60)
Diabetes (before and / or during pregnancy) – (yes vs. no)	34 (9.1)	261 (9.3)	0.98 (0.68–1.43)	0.85 (0.54–1.33)
Hypertension (before and / or during pregnancy) – (yes vs. no)	57 (15.3)	228 (8.1)	2.05 (1.50–2.80)	2.04 (1.41–2.96)
Emergency department visit/hospitalisation (before and / or during pregnancy) (yes vs. no)	312 (83.9)	2589 (92.0)	0.45 (0.33–0.61)	0.46 (0.32–0.66)
Prenatal visits				
1 to 5	64 (17.2)	453 (16.1)	1.00 (reference)	1.00 (reference)
6 to 12	248 (66.7)	1863 (66.2)	0.94 (0.70–1.26)	1.03 (0.73–1.46)
≥ 13	60 (16.1)	497 (17.7)	0.85 (0.59–1.24)	1.01 (0.65–1.55)

Table 1- Univariate and multivariate analysis for dichotomised caffeine intake and the risk of SGA

Newborn with malformation – (yes vs. no)	217 (58.3)	1456 (51.8)	1.30 (1.05–1.62)	1.45 (1.11–1.90)
Note: CI = confidence interval, SGA = Small for gestational age, OR = odds ratio.				
*Odds ratios were adjusted for covariates listed in Methods.				

Table 2

Univariate and multivariate analysis for categorised caffeine intake and the risk of SGA

	SGA cases n = 372	SGA non cases n= 2813	Crude OR (95% CI)	Adjusted OR* (95% CI)
Categoric Caffeine intake (n=3041)				
0 mg (1%)	84 (23.6)	784 (29.2)	1.00 (reference)	1.00 (reference)
<100 mg (65.35%)	161 (45.2)	1344 (50.1)	1.12 (0.85–1.48)	1.01 (0.73–1.37)
100–300 mg (25.37%)	100 (28.1)	484 (18.0)	1.93 (1.41–2.64)	1.58 (1.10–2.27)
> 300 mg (3.70%)	11 (3.1)	74 (2.8)	1.39 (0.71–2.72)	1.02 (0.48–2.16)
Maternal age – year	27.87 (5.9)	27.46 (5.5)	1.01 (0.99–1.03)	1.01 (0.99–1.04)
Place of birth				
Rural	98 (26.3)	733 (26.1)	1.00 (reference)	1.00 (reference)
Urban	274 (73.7)	2080 (73.9)	1.01 (0.79–1.30)	0.97 (0.73–1.29)
RAMQ Insurance Statut				
Welfare recipients	123 (33.1)	809 (28.8)	1.00 (reference)	1.00 (reference)
Adherents	249 (66.9)	2004 (71.2)	0.82 (0.65–1.03)	1.02 (0.74–1.40)
Race				
Caucasian/White	348 (93.5)	2626 (93.3)	1.00 (reference)	1.00 (reference)
Others	24 (6.4)	187 (6.6)	0.97 (0.62–1.50)	1.13 (0.69–1.85)
Marital statut				
Living alone	69 (18.5)	402 (14.3)	1.00 (reference)	1.00 (reference)
Co-habiting	303 (81.4)	2411 (85.7)	0.73 (0.55–0.97)	0.85 (0.58–1.23)
Education level				
High school	240 (64.5)	1719 (61.1)	1.00 (reference)	1.00 (reference)
Post-secondary	132 (35.5)	1094 (38.9)	0.86 (0.69–1.08)	1.06 (0.80–1.41)
Household income – CDN\$/yr				
<18000 \$	147 (39.5)	957 (34.0)	1.00 (reference)	1.00 (reference)
18001 – 30000 \$	100 (26.9)	795 (28.3)	0.82 (0.62–1.07)	1.01 (0.70–1.44)
30001 – 46000 \$	69 (18.5)	556 (19.8)	0.81 (0.60–1.10)	1.02 (0.68–1.52)
46001 – 67000 \$	40 (10.7)	311 (11.1)	0.84 (0.58–1.21)	1.11 (0.69–1.80)
> 67000 \$	16 (4.3)	194 (6.9)	0.54 (0.31–0.92)	0.68 (0.36–1.30)
Excercise – (yes vs. no)	290 (78.0)	2276 (80.9)	0.83 (0.64–1.08)	0.93 (0.69–1.26)
Smoking during pregnancy (n=3029) – (yes vs. no)*				
	163 (47.4)	899 (33.5)	1.79 (1.43–2.24)	1.94 (1.21–3.09)

Table 2- Univariate and multivariate analysis for categorised caffeine intake and the risk of SGA

Smoking before pregnancy (n=3148) – (yes vs. no)*	196 (57.6)	1229 (46.4)	1.57 (1.25–1.97)	0.93 (0.58–1.47)
Alcohol use – (yes vs. no)	76 (20.4)	531 (18.9)	1.10 (0.84–1.44)	0.93 (0.67–1.28)
Illicit drug use – (yes vs. no)	19 (5.1)	136 (4.8)	1.06 (0.65–1.73)	1.04 (0.58–1.89)
Multivitamins – (yes vs. no)	121 (32.5)	848 (30.1)	0.80 (0.60–1.08)	0.90 (0.64–1.26)
Number of different medications used				
0–3	264 (71.0)	2143 (76.2)	1.00 (reference)	1.00 (reference)
≥ 4	670 (23.8)	108 (29.0)	1.31 (1.03–1.66)	1.15 (0.84–1.58)
Asthma – (yes vs. no)	90 (24.2)	445 (15.8)	1.70 (1.31–2.20)	1.40 (1.02–1.93)
Depression – (yes vs. no)	34 (9.1)	176 (6.3)	1.51 (1.03–2.21)	1.69 (1.08–2.65)
Diabetes – (yes vs. no)	34 (9.1)	261 (9.3)	0.98 (0.68–1.43)	0.85 (0.54–1.33)
Hypertension – (yes vs. no)	57 (15.3)	228 (8.1)	2.05 (1.50–2.80)	2.04 (1.41–2.96)
Emergency department visit/hospitalisation (yes vs. no)				
	312 (83.9)	2589 (92.0)	0.45 (0.33–0.61)	0.47 (0.33–0.67)
Prenatal visits				
1 to 5	64 (17.2)	453 (16.1)	1.00 (reference)	1.00 (reference)
6 to 12	248 (66.7)	1863 (66.2)	0.94 (0.70–1.26)	1.04 (0.74–1.47)
≥ 13	60 (16.1)	497 (17.7)	0.85 (0.59–1.24)	1.01 (0.65–1.55)
Newborn with malformation – (yes vs. no)				
	217 (58.3)	1456 (51.8)	1.30 (1.05–1.62)	1.45 (1.11–1.90)
Note: CI = confidence interval, SGA = Small for gestational age, OR = odds ratio. *Odds ratios were adjusted for covariates listed in Methods.				

References

1. Svikis DS, Berger N, Haug NA, Griffiths RR. Caffeine dependence in combination with a family history of alcoholism as a predictor of continued use of caffeine during pregnancy. *Am J Psychiatry* 2005;162:2344-51.
2. Santé Canada. Aliments et nutrition. La caféine et votre santé,; 2005.
3. Heatherley SV, Hayward RC, Seers HE, Rogers PJ. Cognitive and psychomotor performance, mood, and pressor effects of caffeine after 4, 6 and 8 h caffeine abstinence. *Psychopharmacology (Berl)* 2005;178:461-70.
4. Childs E, de Wit H. Enhanced mood and psychomotor performance by a caffeine-containing energy capsule in fatigued individuals. *Exp Clin Psychopharmacol* 2008;16:13-21.
5. Schneider R, Gruner M, Heiland A, et al. Effects of expectation and caffeine on arousal, well-being, and reaction time. *Int J Behav Med* 2006;13:330-9.
6. Haskell CF, Kennedy DO, Milne AL, Wesnes KA, Scholey AB. The effects of L-theanine, caffeine and their combination on cognition and mood. *Biol Psychol* 2008;77:113-22.
7. Childs E, de Wit H. Subjective, behavioral, and physiological effects of acute caffeine in light, nondependent caffeine users. *Psychopharmacology (Berl)* 2006;185:514-23.
8. Evans SM, Griffiths RR. Caffeine tolerance and choice in humans. *Psychopharmacology (Berl)* 1992;108:51-9.
9. Tieges Z, Snel J, Kok A, Plat N, Ridderinkhof R. Effects of caffeine on anticipatory control processes: evidence from a cued task-switch paradigm. *Psychophysiology* 2007;44:561-78.

10. Office of Alcoholism and Substance Abuse Services. Caffeine - updated from previous release of 03/03. In. New York State.
11. Dlugosz L, Bracken MB. Reproductive effects of caffeine: a review and theoretical analysis. *Epidemiologic reviews* 1992;14:83-100.
12. Soyka LF. Effects of methylxanthines on the fetus. *Clin Perinatol* 1979;6:37-51.
13. Parsons Wd AJVNAH. Elimination of transplacentally acquired caffeine in fullterm neonates. In: *Pediatr Res*; 1976.
14. Bowmer CJ, Yates MS. Therapeutic potential for new selective adenosine receptor ligands and metabolism inhibitors. *Trends Pharmacol Sci* 1989;10:339-41.
15. Fenster L, Eskenazi B, Windham GC, Swan SH. Caffeine consumption during pregnancy and fetal growth. *Am J Public Health* 1991;81:458-61.
16. Brent RL, Christian MS, Diener RM. Evaluation of the reproductive and developmental risks of caffeine. *Birth Defects ResB DevReprodToxicol* 2011.
17. Momoi N, Tinney JP, Liu LJ, et al. Modest maternal caffeine exposure affects developing embryonic cardiovascular function and growth. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008;294:H2248-56.
18. Christian MS, Brent RL. Teratogen update: evaluation of the reproductive and developmental risks of caffeine. *Teratology* 2001;64:51-78.
19. Food_And_Drug_Administration. Caffeine NICI Pregnancy; 2003.
20. Public_health_agency_of_Canada. Healthy pregnancy : caffeine and pregnancy. In; 2008.
21. Lawson CC, LeMasters GK, Wilson KA. Changes in caffeine consumption as a signal of pregnancy. *Reprod Toxicol* 2004;18:625-33.

22. Peck JD, Leviton A, Cowan LD. A review of the epidemiologic evidence concerning the reproductive health effects of caffeine consumption: a 2000-2009 update. *Food Chem Toxicol* 2010;48:2549-76.
23. Kramer MS, Platt RW, Wen SW, et al. A new and improved population-based Canadian reference for birth weight for gestational age. *Pediatrics* 2001;108:E35.
24. Klebanoff MA, Levine RJ, Clemens JD, Wilkins DG. Maternal serum caffeine metabolites and small-for-gestational age birth. *AmJEpidemiol* 2002;155:32-7.
25. Vik T, Bakketeig LS, Trygg KU, Lund-Larsen K, Jacobsen G. High caffeine consumption in the third trimester of pregnancy: gender-specific effects on fetal growth. *Paediatric and perinatal epidemiology* 2003;17:324-31.
26. Parazzini F, Chiaffarino F, Chatenoud L, et al. Maternal coffee drinking in pregnancy and risk of small for gestational age birth. *Eur J Clin Nutr* 2005;59:299-301.
27. Infante-Rivard C. Caffeine intake and small-for-gestational-age birth: modifying effects of xenobiotic-metabolising genes and smoking. *PaediatrPerinatEpidemiol* 2007;21:300-9.
28. Moussally K, Oraichi D, Berard A, Moussally K, Oraichi D, Berard A. Herbal products use during pregnancy: prevalence and predictors. *Pharmacoepidemiology & Drug Safety* 2009;18.
29. Santos IS, Matijasevich A, Valle NC. Mate drinking during pregnancy and risk of preterm and small for gestational age birth. *JNutr* 2005;135:1120-3.
30. Fernandes O, Sabharwal M, Smiley T, Pastuszak A, Koren G, Einarson T. Moderate to heavy caffeine consumption during pregnancy and relationship to spontaneous abortion and abnormal fetal growth: a meta-analysis. *Reprod Toxicol* 1998;12:435-44.

31. Molimard R. Tabac et café, nicotine et caféine. In: Societe de tabacologie. France.
32. Firoozi F, Lemiere C, Beauchesne MF, Perreault S, Forget A, Blais L. Impact of maternal asthma on perinatal outcomes. *Eur Respir J* 2010.
33. Chen CH, Lin HC. Prenatal care and adverse pregnancy outcomes among women with depression: a nationwide population-based study. *Can J Psychiatry* 2011;56:273-80.
34. Muhajarine N, D'Arcy C, Edouard L. Prevalence and predictors of health risk behaviours during early pregnancy: Saskatoon Pregnancy and Health Study. *Can J Public Health* 1997;88:375-9.
35. Lacasse A, Berard A, Lacasse A, Berard A. Validation of the nausea and vomiting of pregnancy specific health related quality of life questionnaire. *Health & Quality of Life Outcomes* 2008;6.

4. DISCUSSION

4.1. MISE EN CONTEXTE

Suite aux résultats des études expérimentales sur les animaux concernant l'exposition à la caféine durant la grossesse, la FDA a émis pour la première fois en 1980 des recommandations aux femmes enceintes leur indiquant d'éviter ou au moins de limiter la consommation de caféine durant la grossesse.²⁰ Au Canada, des recommandations similaires ont été émises plus tard par *l'Agence de la Santé Publique du Canada* qui à son tour a recommandé aux femmes enceintes et celles en âge de procréer de ne pas dépasser un maximum de 300 mg de caféine / jour (environ 3 tasses de café).²³ *L'Agence Canadienne de Nutrition*, quant à elle, a émis des recommandations s'adressant plus spécifiquement aux femmes enceintes, assurant qu'une consommation de caféine durant la grossesse était permise à condition de ne pas dépasser deux tasses de 8 onces (2 tasses) de café / jour.²³

Mais en dépit de ces recommandations, les études observationnelles durant la dernière décennie ont démontré qu'une forte proportion des femmes enceintes continuent à consommer de la caféine durant la grossesse et même que 70–80% d'entre elles consomment des doses considérables de caféine.¹⁰⁵ Pour toutes ces raisons, nous nous sommes donné pour objectif d'identifier les facteurs prédictifs de la consommation de caféine durant la grossesse afin que les recommandations à venir concernant la consommation de caféine soient plus ciblées et efficaces.

En ce qui concerne notre choix de se concentrer sur le petit pour l'âge gestationnel (PAG) en tant qu'issue indésirable de grossesse, celui-ci peut être justifié par deux raisons. Premièrement, parce que les études sur l'association entre consommation de caféine et le risque de nouveau-nés PAG sont extrêmement rares et que la majorité d'entre elles n'ont pas ajusté pour le tabagisme et les co-morbidités comme facteurs potentiellement confondants pour la PAG. Deuxièmement, parce que la mesure du PAG est largement considérée comme un bon indicateur de santé périnatale. En conséquence, nous croyons qu'une meilleure compréhension des risques liés à la consommation de

caféine durant la grossesse pourrait aider à diminuer le risque de PAG et donc le risque de mortalité infantile.

4.2. IMPACTS DES RÉSULTATS

À notre connaissance, notre étude est la première étude canadienne et mondiale qui tente d'identifier les facteurs prédictifs de la consommation de caféine durant la grossesse.

Dans notre cohorte, environ 72% des femmes enceintes ont consommé au moins une boisson contenant de la caféine au cours de leur grossesse. Nos résultats ont également montré qu'une fois les facteurs de confusion potentiels pris en compte, l'âge maternel, le lieu de naissance et le tabagisme sont tous positivement associés à la consommation de caféine pendant la grossesse. Nous avons également constaté que les femmes ayant un niveau de scolarité postsecondaire, les adhérentes au programme de l'assurance médicament de la RAMQ et les utilisatrices de drogues illicites avant la grossesse étaient toutes moins susceptibles de consommer des boissons contenant de la caféine durant la grossesse. Cette forte prévalence de la consommation de caféine pendant la grossesse a également été rapportée par des études précédentes. Selon l'étude de Pirie et al.,¹⁰⁶ 92,6% des femmes consommeraient des boissons contenant de la caféine avant la grossesse et 74% des femmes interrogées ont déclaré en consommer durant le premier mois de grossesse.

En ce qui concerne les facteurs prédictifs de la consommation de caféine pendant la grossesse, l'âge maternel a déjà été rapporté comme étant associé à la consommation de caféine durant la grossesse dans des études antérieures.^{2,56} Concernant l'association positive entre le tabagisme et une consommation plus élevée de caféine, cette dernière a également été rapportée les études de Hewlett et al. et de Zavela et al..^{56,57} Pour ce qui de l'association à l'hypertension, des études expérimentales ont montré que la caféine peut augmenter les concentrations plasmatiques d'hormones de stress, comme plusieurs l'adrénaline, la noradrénaline, et le cortisol, ce qui peut conduire à une augmentation de la pression artérielle.¹⁰⁷⁻¹⁰⁹

En ce qui concerne les facteurs préventifs de la consommation de caféine durant la grossesse, les femmes plus instruites sont révélés moins susceptibles de consommer de

la caféine pendant la grossesse, probablement parce qu'ils sont plus conscients des risques que l'exposition actuelle à la caféine pendant la grossesse.¹¹⁰

Pour ce qui du fait de donner naissance dans une zone urbaine est un facteur qui a déjà été suggéré dans l'étude de Brooten et al.,⁵³ ce qui pourrait s'expliquer par le niveau d'éducation des femmes dans les zones urbaines et une meilleure sensibilisation aux comportements à risque durant la grossesse.

Le fait d'être une adhérente au programme de l'assurance maladie de la RAMQ semble être un facteur préventif contre la consommation de caféine durant la grossesse, d'aide sociale semble également être associé à la consommation de caféine, ce qui pourrait s'expliquer encore une fois par le niveau d'éducation des femmes travailleuses en comparaison à celles sans emploi, et donc à une meilleure sensibilisation aux comportements à risque durant la grossesse.

Enfin, l'association négative à l'utilisation de drogues illicites pourrait s'expliquer par le fait que les usagers de drogues illicites ont tendance à consommer des substances illicites que la caféine à la recherche de sensations souhaitées, comme améliorer l'humeur.^{4,12}

En ce qui concerne l'étude sur l'association entre consommation de caféine et le PAG, à notre connaissance, il s'agit également de la première étude populationnelle menée dans une cohorte de grossesses du Québec et qui estime cette association. En plus, c'est l'une des rares études qui ajuste pour les co-morbidités pendant la grossesse et pour le tabagisme avant et durant la grossesse.^{72,111,112} Nos résultats suggèrent que la consommation de caféine pendant la grossesse est associée à un risque accru de PAG. L'estimation de l'association a été jugée positive et statistiquement significative pour une exposition dichotomique à la caféine, contrairement à la majorité des résultats non significatifs des études antérieures sur la question.⁶⁸

Ce résultat concorde avec ceux des études précédentes. En effet, Klebanoff et al. ont mesuré la consommation de caféine en utilisant paraxanthine sérum dans le troisième trimestre, en dépit du fait que cette méthode est plus fiable que la consommation

déclarée, elle ne reflète que l'exposition récente.⁶⁹ Cette étude a révélé que l'augmentation au troisième trimestre de la concentration sérique paraxanthine a été associée à un risque plus élevé de donner naissance à un enfant PAG. Vik et al. ont quant à eux recueillie de façon prospective la consommation de caféine grâce à un agenda et la consommation de caféine défini comme la valeur moyenne prise entre le 17 et 33ème semaines de gestation.¹⁵ Cette étude a révélé que le risque de naissance PAG passe presque au double si quand l'apport quotidien en caféine dans le troisième trimestre ≥ 300 mg [OR = 1,8 ; IC 95% (1,2-2,5)]. En ce qui concerne Parazzini et al.,⁶¹ la consommation de caféine a été évaluée par l'auto-déclaration des femmes de leur consommation de café, de thé et de colas, et a été classée en 2 catégories : 3 tasses par jour ou moins, versus plus de 3 tasses par jour. Sans tenir compte du statut de tabagisme, les risques de PAG ont été estimés à [OR = 1,2 ; IC 95% (0,8-1,8)], [OR = 1,2 ; IC 95% (0,8-1,8)] et [OR = 0,9 ; IC 95% (0,6-1,4)] pour la consommation d'au moins trois tasses de café / jour pendant le premier trimestre, deuxième et troisième trimestres, respectivement.

Notons que les différences entre notre estimation de risque de PAG et celles rapportées dans d'autres études peut en partie s'expliquer par des différences de méthodologies.

En ce qui concerne les prédicteurs de l'issue PAG, notre étude confirme qu'il existe un risque accru de nouveau-nés PAG associé au tabagisme avant et pendant la grossesse. Pour ce qui est de l'association trouvée entre l'hypertension et l'issue PAG, cette dernière a également été confirmée dans des études précédentes. Quant à l'association avec l'asthme, cette constatation a également été avancée par Firoozi et al. Étude dont l'étude a rapportée une augmentation du risque de PAG de [OR = 1,27; 95% IC (1,14 - 1,41)] chez les mères asthmatiques.¹¹³ La même tendance d'augmentation de risque a aussi été enregistrée chez les femmes avec un diagnostic de dépression avant ou pendant la grossesse tel que rapportée dans l'étude de Chen et al. .¹¹⁴

Cependant, avoir des visites à l'urgence et / ou les hospitalisations avant et / ou pendant la grossesse semble diminuer la probabilité de donner naissance à un nouveau-né PAG.

Ceci peut s'expliquer en partie par le suivi médical étroit chez les mères avec des comorbidités nécessitant des hospitalisations.

4.3. RÉSUMÉ DES RÉSULTATS

Les prédicteurs de la consommation de caféine pendant la grossesse

Pendant la grossesse, les facteurs prédictifs qui augmenteraient peut-être la probabilité de consommer des boissons contenant de la caféine sont l'âge maternel [OR = 1,04; 95% IC (1,2–1,5)], le tabagisme [OR = 3,03; 95% IC (2,48–3,71)], l'hypertension artérielle [OR = 1,59; 95% IC (1,14–2,24)] et d'hospitalisation avant la grossesse [OR = 1,44; 95% IC (1,10–1,88)];

Alors que les facteurs diminuant la probabilité de consommer des boissons caféinées durant la grossesse sont le statut d'adhérent au programme de l'assurance médicament de la RAMQ [OR = 0,73; 95% IC (0,57–0,92)], le lieu de naissance [OR = 0,80; 95% IC (0,65–0,99)], le niveau d'éducation postsecondaire [OR = 0,80; 95% IC (0,66–0,98)] et l'utilisation de drogues illicites [OR = 0,77; 95% IC (0,59–0,99)].

Association entre consommation de caféine pendant la grossesse et le risque de nouveau-nés PAG

Une association statistiquement significative a été trouvée entre une exposition dichotomique à la caféine durant la grossesse et le risque de PAG [OR = 1,31; 95% IC (1,01–1,70)]. Après ajustement pour les facteurs confondants potentiels, la consommation de caféine durant la grossesse demeure significativement associée à un risque plus élevé de PAG [OR = 1,19; 95% IC (1,01–1,40)].

En ce qui concerne les différentes catégories d'exposition, une seule association statistiquement significative a été trouvée pour des consommations quotidiennes de caféine de 100 – 300 mg / jour [OR = 1,58; 95% IC (1,10–2,27)] par rapport à ne pas consommer du tout. La possibilité que cette association soit aussi due au hasard n'est pas à écarter.

4.4. FORCES ET LIMITES

Dans notre étude, une attention particulière a été accordée à l'ajustement pour le tabagisme vu l'absence de ce facteur confondant dans la majorité des études antérieures. Le tabagisme, qui est une variable de confusion importante dans l'association entre la consommation de caféine et le risque pour des issues indésirables de grossesse, est souvent sous-déclaré pour la période de la grossesse à cause d'un biais de désirabilité sociale.^{68,69} Par conséquent, l'ajustement pour le tabagisme avant et durant la grossesse augmenterait vraisemblablement la validité de l'estimation de l'association entre l'exposition et l'issue de grossesse.

Parmi les avantages de l'utilisation du questionnaire auto-administré, nous comptons la validation de nombreuses variables disponibles dans le RQG et aussi le contrôle pour des facteurs confondants qui sont absents dans les données RQG.¹¹⁵ Mais collecter l'information sur la consommation de caféine de manière rétrospective présente un éventuel biais de mémoire. Cependant, nous pensons que les femmes sont plus susceptibles de se rappeler les détails de leurs grossesses car il s'agit d'un moment marquant et bref dans le temps, ce qui le rend encore plus facile à retenir.¹¹⁶ Enfin, pour la mesure de l'exposition à la caféine, nous avons retenu les sources les plus communes et quotidiennement consommées (café, thé, et boissons gazeuses contenant de la caféine) afin de limiter le biais de mémoire. En conséquence, nous croyons qu'il serait plus facile pour les femmes de se rappeler si ils ont essayé d'éviter la consommation ou pas et donc de se rappeler leur exposition de la caféine. Tous ces éléments contribueraient à neutraliser le biais de mémoire s'il existe.

Une des plus importantes problématiques lors de l'étude sur la caféine est généralement la comparabilité des résultats existants. Dans la littérature, les disparités entre les résultats peut être expliquée par des différences méthodologiques telles que la taille de l'échantillon, le type l'analyse, le mode d'administration du questionnaire (auto-administré versus face-à-face) et même certaines différences régionales en matière de

sensibilisation des femmes aux préjudices de la caféine.^{50,106,117} Les résultats peuvent également varier à cause des sources de caféine retenues dans les études. Dans le cas de notre étude, nous avons examiné les 3 principales sources de caféine qui sont le café, le thé et les boissons gazeuses contenant de la caféine. Ce choix peut être justifié par des habitudes alimentaires nord-américaines, comme l'intégration des boissons gazeuses comme boisson quotidienne. Mais les principales sources de caféine pourraient être complètement différentes dans d'autres études en raison de différences culturelles d'un pays à un autre; par exemple, l'étude menée Santos au Brésil s'est basée essentiellement sur la consommation d'une boisson locale appelée «Maté» qui représente la principale source de caféine pour les femmes brésiliennes.⁹¹

Parmi les autres limitations de notre étude, nous pouvons considérer le questionnaire auto-administré qui a été envoyé par la poste. Ceci peut expliquer le taux de réponse limité de (39%). Toutefois, les analyses descriptives ont montré que les femmes qui ont répondu au questionnaire et les non-répondantes étaient comparables pour la plupart des variables considérées. Les données sur les habitudes de vie ont toutes été recueillies au moyen du questionnaire auto-administré, elles peuvent donc faire l'objet d'un biais de mémoire potentiel. Seules les variables indépendantes avec 5% de données manquantes et moins ont été retenues, et une imputation des valeurs manquantes a été faite par une assignation de valeur aléatoire selon la distribution normale des variables.

Notons aussi qu'une estimation précise de la quantité de caféine consommée est très difficile à réaliser, de plus aucune distinction entre les boissons contenant de la caféine sur la base de leur qualité n'a été prise en considération dans les études épidémiologiques.^{52,68} Notons par ailleurs que le chocolat n'a pas été retenu vu d'une part la difficulté de quantifier la quantité et la qualité du chocolat consommé, et d'autre part sa faible teneur en caféine comparé aux 3 autres sources. Ce qui représente un biais d'estimation de la consommation de caféine.

En ce qui concerne la construction non parfaitement aléatoire de notre échantillon à l'étude, il est connu que les femmes avec des issues de grossesse non désirables se souviennent plus facilement de leur exposition à des médicaments ou autres substances

que les femmes qui ont donné naissance à des bébés en bonne santé, ce qui peut conduire aussi à un biais de mémoire. Cependant, comme la caféine a rarement été associée à une malformation congénitale,⁷⁷ et la littérature ne présente aucune association entre le diabète, les psychoses et l'exposition à la caféine pendant la grossesse. Pour toutes ces raisons, nous pensons que cette sélection ne devrait pas affecter la validité interne de notre étude.

Enfin, notre population à l'étude appartenait essentiellement à une classe sociale à faible niveau socio-économique, mais Bérard et Lacasse ont déjà démontré que le statut socioéconomique est un effet modificateur, mais pas un facteur de confusion dans les études étiologiques effectuées dans le RQG.¹¹⁵ De plus, le revenu familial a été rapporté par les femmes sans plus de détails concernant le nombre de personnes constituant le foyer; cette variable présente donc un éventuel biais de mesure. Cependant ce biais est réparti de manière non-différentielle dans la population à l'étude. Par conséquent, la validité interne n'est pas impliquée, mais la généralisabilité de nos résultats pourrait être limitée.

4.5. PUISSANCE STATISTIQUE

Une association positive mais non significative entre la consommation catégorique de la caféine durant la grossesse et le risque de nouveau-nés PAG a été détecté. Cela pourrait s'expliquer par le manque de puissance à cause d'une taille limitée de l'échantillon pour la détection de faibles associations (environ 5949233 participantes pour détecter une association de OR=1.02 tel que le montre les tests à posteriori suivants).

Power for Unmatched Case-Control Studies

	Input Data
Two-sided confidence interval (%)	95
Number of cases	11
Percent of exposure among cases (%)	3.1
Number of controls	74
Percent of exposure among controls (%)	2.8
Odds Ratio	1.1

Power based on:

Normal approximation	2.375%
Normal approximation with continuity correction	5.396%

Results from OpenEpi, Version 2, open source calculator--PowerCC

<http://www.openepi.com/OE2.3/Power/PowerCC.htm>

Source file last modified on 09/21/2010 02:10:22

Sample Size for Unmatched Case-Control Study

For:

Two-sided confidence level(1-alpha)	95
Power(% chance of detecting)	80
Ratio of Controls to Cases	6
Hypothetical proportion of controls with exposure	2.8
Hypothetical proportion of cases with exposure:	2.85
Least extreme Odds Ratio to be detected:	1.02

	Kelsey	Fleiss	Fleiss with CC
Sample Size - Cases	844348	847748	849891
Sample Size - Controls	5066087	5086483	5099342
Total sample size:	5910435	5934231	5949233

References

Kelsey et al., Methods in Observational Epidemiology 2nd Edition, Table 12-15

Fleiss, Statistical Methods for Rates and Proportions, formulas 3.18 & 3.19

CC = continuity correction

Results are rounded up to the nearest integer.

Print from the browser menu or select, copy, and paste to other programs.

Results from OpenEpi, Version 2, open source calculator—SSCC

<http://www.openepi.com/OE2.3/SampleSize/SSCC.htm>

Source file last modified on 09/21/2010 02:10:31

4.6. GÉNÉRALISABILITÉ

En raison de la sélection non parfaitement aléatoire des participantes lors de la construction de l'échantillon, la validité externe doit être discutée. En outre, les femmes du RQG ont des profils de santé moins bons que la moyenne des femmes enceintes dans la province de Québec. Enfin, la majorité des participantes ont un faible niveau socio-économique. Tous ces éléments font que les résultats des études menées à partir du RQG ne soient pas généralisables à toutes les femmes du Québec.

5. BIBLIOGRAPHIE

1. S.M. S. Caffeine: a new look at an age-old drug, *International Journal of Clinical Pharmacology. Therapy and Toxicology* 1988;26(11):521-33.
2. Norton R, Lazev AB, Sullivan MJ. The Buzz on caffeine : patterns of caffeine use in a convenience sample of college students. *Journal of Caffeine research*;1.
3. International_Food_information_Council_Foundation. Caffeine and Health : Clarifying the controversies. In. Washington D.C.; 2008.
4. Griffiths RR, Woodson PP. Caffeine physical dependence: a review of human and laboratory animal studies. *Psychopharmacology (Berl)* 1988;94:437-51.
5. Childs E, de Wit H. Enhanced mood and psychomotor performance by a caffeine-containing energy capsule in fatigued individuals. *Exp Clin Psychopharmacol* 2008;16:13-21.
6. Heatherley SV, Hayward RC, Seers HE, Rogers PJ. Cognitive and psychomotor performance, mood, and pressor effects of caffeine after 4, 6 and 8 h caffeine abstinence. *Psychopharmacology (Berl)* 2005;178:461-70.
7. Schneider R, Gruner M, Heiland A, et al. Effects of expectation and caffeine on arousal, well-being, and reaction time. *Int J Behav Med* 2006;13:330-9.
8. Childs E, de Wit H. Subjective, behavioral, and physiological effects of acute caffeine in light, nondependent caffeine users. *Psychopharmacology (Berl)* 2006;185:514-23.
9. Evans SM, Griffiths RR. Caffeine tolerance and choice in humans. *Psychopharmacology (Berl)* 1992;108:51-9.

10. Tieges Z, Snel J, Kok A, Plat N, Ridderinkhof R. Effects of caffeine on anticipatory control processes: evidence from a cued task-switch paradigm. *Psychophysiology* 2007;44:561-78.
11. Liu R, Guo X, Park Y, et al. Caffeine Intake, Smoking, and Risk of Parkinson Disease in Men and Women. *American journal of epidemiology* 2012.
12. Office_of_Alcoholism_and_Substance_Abuse_Services. Caffeine - updated from previous release of 03/03. In. New York State.
13. Nehlig A, Debry G. Potential teratogenic and neurodevelopmental consequences of coffee and caffeine exposure: a review on human and animal data. *Neurotoxicology and teratology* 1994;16:531-43.
14. Gilbert SG, Rice DC, Reuhl KR, Stavric B. Adverse pregnancy outcome in the monkey (*Macaca fascicularis*) after chronic caffeine exposure. *J Pharmacol Exp Ther* 1988;245:1048-53.
15. Vik T, Bakketeig LS, Trygg KU, Lund-Larsen K, Jacobsen G. High caffeine consumption in the third trimester of pregnancy: gender-specific effects on fetal growth. *Paediatric and perinatal epidemiology* 2003;17:324-31.
16. Bronstein AC, Spyker DA, Cantilena LR, Jr., Green JL, Rumack BH, Giffin SL. 2009 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 27th Annual Report. *Clinical toxicology* 2010;48:979-1178.
17. Lehmann H, Hirsch U, Bauer E, et al. Studies on the chronic oral toxicity of an analgesic drug combination consisting of acetylsalicylic acid, paracetamol and caffeine in rats including an electron microscopical evaluation of kidneys. *Arzneimittelforschung* 1996;46:895-905.
18. Vitiello MV, Woods SC. Evidence for withdrawal from caffeine by rats. *Pharmacol Biochem Behav* 1977;6:553-5.

19. Holtzman SG. Complete, reversible, drug-specific tolerance to stimulation of locomotor activity by caffeine. *Life Sci* 1983;33:779-87.
20. Food_And_Drug_Administration. Caffeine NICI Pregnancy; 2003.
21. Transport_Canada. Personal Fatigue Countermeasures - Module Three. In: Canada Go, ed.; 2011.
22. Public_health_agency_of_Canada. Healthy pregnancy : caffeine and pregnancy. In; 2008.
23. Santé_Canada. Aliments et nutrition. La caféine et votre santé,; 2005.
24. Yew D. Toxicity, Caffeine. In: Medscape Reference; 2009.
25. Zhou SF, Wang B, Yang LP, Liu JP. Structure, function, regulation and polymorphism and the clinical significance of human cytochrome P450 1A2. *Drug Metab Rev* 2010;42:268-354.
26. Grosso LM, Triche E, Benowitz NL, Bracken MB. Prenatal caffeine assessment: fetal and maternal biomarkers or self-reported intake? *Ann Epidemiol* 2008;18:172-8.
27. Thorn CF, Aklillu E, McDonagh EM, Klein TE, Altman RB. PharmGKB summary: caffeine pathway. *Pharmacogenet Genomics* 2012;22:389-95.
28. Ashihara H, Crozier A. Caffeine: a well known but little mentioned compound in plant science. *Trends Plant Sci* 2001;6:407-13.
29. Benowitz NL. Clinical pharmacology of caffeine. *Annual review of medicine* 1990;41:277-88.
30. Nehlig A, Daval JL, Debry G. Caffeine and the central nervous system: mechanisms of action, biochemical, metabolic and psychostimulant effects. *Brain Res Brain Res Rev* 1992;17:139-70.

31. Blinks JR, Olson CB, Jewell BR, Braveny P. Influence of caffeine and other methylxanthines on mechanical properties of isolated mammalian heart muscle. Evidence for a dual mechanism of action. *Circ Res* 1972;30:367-92.
32. Kerrigan S, Lindsey T. Fatal caffeine overdose: two case reports. *Forensic Sci Int* 2005;153:67-9.
33. Nawrot P, Jordan S, Eastwood J, Rotstein J, Hugenholtz A, Feeley M. Effects of caffeine on human health. *Food Addit Contam* 2003;20:1-30.
34. Dlugosz L, Bracken MB. Reproductive effects of caffeine: a review and theoretical analysis. *Epidemiologic reviews* 1992;14:83-100.
35. Soyka LF. Effects of methylxanthines on the fetus. *Clin Perinatol* 1979;6:37-51.
36. Parsons Wd AJVNAH. Elimination of transplacentally acquired caffeine in fullterm neonates. In: *Pediatr Res*; 1976.
37. Fenster L, Eskenazi B, Windham GC, Swan SH. Caffeine consumption during pregnancy and fetal growth. *Am J Public Health* 1991;81:458-61.
38. Brent RL, Christian MS, Diener RM. Evaluation of the reproductive and developmental risks of caffeine. *Birth Defects ResB DevReprodToxicol* 2011.
39. Momoi N, Tinney JP, Liu LJ, et al. Modest maternal caffeine exposure affects developing embryonic cardiovascular function and growth. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008;294:H2248-56.
40. Christian MS, Brent RL. Teratogen update: evaluation of the reproductive and developmental risks of caffeine. *Teratology* 2001;64:51-78.
41. Recommendations for caffeine intake during pregnancy. 2011. (Accessed at <http://www.coffeeandhealth.org/topics/pregnancy/recommendations-for-caffeine-intake-during-pregnancy/>.)

42. Fredholm BB, Battig K, Holmen J, Nehlig A, Zwartau EE. Actions of caffeine in the brain with special reference to factors that contribute to its widespread use. *Pharmacol Rev* 1999;51:83-133.
43. Roggenkamp KF: Kaffee-Statistik anschaulich gemacht. . *Kaffee Tee Markt* 1982;32:12-4. .
44. World_Resources_Institute. Coffee consumption. In.
45. Canadian coffee drinking study. 2003. (Accessed at <http://www.coffeeassoc.com/coffeeincanada.htm>.)
46. Statistiques_Canada. Enquête sur la santé dans les collectivités canadiennes – Nutrition . 2004.
47. Barone JJ, Roberts HR. Caffeine consumption. *Food Chem Toxicol* 1996;34:119-29.
48. Clausson B, Granath F, Ekblom A, et al. Effect of caffeine exposure during pregnancy on birth weight and gestational age. *American journal of epidemiology* 2002;155:429-36.
49. Knight CA, Knight I, Mitchell DC, Zepp JE. Beverage caffeine intake in US consumers and subpopulations of interest: estimates from the Share of Intake Panel survey. *Food Chem Toxicol* 2004;42:1923-30.
50. Lawson CC, LeMasters GK, Wilson KA. Changes in caffeine consumption as a signal of pregnancy. *Reprod Toxicol* 2004;18:625-33.
51. Cnattingius S, Signorello LB, Anneren G, et al. Caffeine intake and the risk of first-trimester spontaneous abortion. *The New England journal of medicine* 2000;343:1839-45.
52. Ware K. Caffeine and Pregnancy Outcome. In; 1995.

53. Brooten D, Peters MA, Glatts M, et al. A survey of nutrition, caffeine, cigarette and alcohol intake in early pregnancy in an urban clinic population. *J Nurse Midwifery* 1987;32:85-90.
54. Muhajarine N, D'Arcy C, Edouard L. Prevalence and predictors of health risk behaviours during early pregnancy: Saskatoon Pregnancy and Health Study. *Can J Public Health* 1997;88:375-9.
55. Rebhan B, Kohlhuber M, Schwegler U, Koletzko B, Fromme H. [Smoking, alcohol and caffeine consumption of mothers before, during and after pregnancy--results of the study 'breast-feeding habits in Bavaria']. *Gesundheitswesen* 2009;71:391-8.
56. Hewlett P, Smith A. Correlates of daily caffeine consumption. *Appetite* 2006;46:97-9.
57. Zavela KJIJA, rnett JE, edi KJ, tvan JA, Matarazzo JD. Concurrent use of cigarettes, alcohol and coffee. In; 1990:835-45.
58. Ciapparelli A, Paggini R, Carmassi C. Patterns of caffeine consumption in psychiatric patients. An italian study. *European Psychiatry* 2010;25:230-5.
59. Molimard R. Tabac et café, nicotine et caféine. In: Societe de tabacologie. France.
60. Cook DG, Peacock JL, Feyerabend C, et al. Relation of caffeine intake and blood caffeine concentrations during pregnancy to fetal growth: prospective population based study. *BMJ* 1996;313:1358-62.
61. Parazzini F, Chiaffarino F, Chatenoud L, et al. Maternal coffee drinking in pregnancy and risk of small for gestational age birth. *Eur J Clin Nutr* 2005;59:299-301.
62. Balat O, Balat A, Ugur MG, Pence S. The effect of smoking and caffeine on the fetus and placenta in pregnancy. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2003;30:57-9.

63. Bille C, Olsen J, Vach W, et al. Oral clefts and life style factors--a case-cohort study based on prospective Danish data. *Eur J Epidemiol* 2007;22:173-81.
64. Kretschmar J.A. BTW. Caffeine in Citrus flowers. *Phytochemistry* 1999;52(1):19-23.
65. Serecon_Management_Consulting_Inc. Tendances alimentaires au Canada d'ici à 2020 - Perspectives de la consommation à long terme. In: Canada AeA, ed. Edmonton, Alberta; 2005.
66. Suzuki T. WGR. Metabolism and analysis of caffeine and other methylxanthines in coffee, tea, cola, guarana and cacao In: Springer-Verlag É, ed. *Modern Methods of Plant Analysis*. New York; 1988:184–220.
67. Ford RP, Schluter PJ, Mitchell EA, Taylor BJ, Scragg R, Stewart AW. Heavy caffeine intake in pregnancy and sudden infant death syndrome. New Zealand Cot Death Study Group. *Arch Dis Child* 1998;78:9-13.
68. Peck JD, Leviton A, Cowan LD. A review of the epidemiologic evidence concerning the reproductive health effects of caffeine consumption: a 2000-2009 update. *Food Chem Toxicol* 2010;48:2549-76.
69. Klebanoff MA, Levine RJ, Clemens JD, Wilkins DG. Maternal serum caffeine metabolites and small-for-gestational age birth. *AmJEpidemiol* 2002;155:32-7.
70. The_Canadian_Institute_for_Health_Information. too early too small : a profile of small babies across Canada. Ottawa - Ontario; 2009.
71. Kramer MS, Platt RW, Wen SW, et al. A new and improved population-based Canadian reference for birth weight for gestational age. *Pediatrics* 2001;108:E35.
72. Shiono PH, Klebanoff MA. Invited commentary: caffeine and birth outcomes. *American journal of epidemiology* 1993;137:951-4; discussion 5-8.

73. Fortier I, Marcoux S, Beaulac-Baillargeon L. Relation of caffeine intake during pregnancy to intrauterine growth retardation and preterm birth. *American journal of epidemiology* 1993;137:931-40.
74. Infante-Rivard C. Caffeine intake and small-for-gestational-age birth: modifying effects of xenobiotic-metabolising genes and smoking. *PaediatrPerinatEpidemiol* 2007;21:300-9.
75. Bracken MB, Triche EW, Belanger K, Hellenbrand K, Leaderer BP. Association of maternal caffeine consumption with decrements in fetal growth. *AmJEpidemiol* 2003;157:456-66.
76. Tough SC, Newburn-Cook CV, White DE, et al. Do maternal characteristics and past pregnancy experiences predict preterm delivery among women aged 20 to 34? *JObstetGynaecolCan* 2003;25:656-66.
77. Browne ML. Maternal exposure to caffeine and risk of congenital anomalies: a systematic review. *Epidemiology* 2006;17:324-31.
78. Kurppa K, Holmberg PC, Kuosma E, Saxen L. Coffee consumption during pregnancy and selected congenital malformations: a nationwide case-control study. *Am J Public Health* 1983;73:1397-9.
79. Mongraw-Chaffin ML, Cohn BA, Cohen RD, Christianson RE. Maternal smoking, alcohol consumption, and caffeine consumption during pregnancy in relation to a son's risk of persistent cryptorchidism: a prospective study in the Child Health and Development Studies cohort, 1959-1967. *American journal of epidemiology* 2008;167:257-61.
80. Miller EA, Manning SE, Rasmussen SA, Reefhuis J, Honein MA. Maternal exposure to tobacco smoke, alcohol and caffeine, and risk of anorectal atresia: National Birth Defects Prevention Study 1997-2003. *PaediatrPerinatEpidemiol* 2009;23:9-17.

81. Johansen AM, Wilcox AJ, Lie RT, Andersen LF, Drevon CA. Maternal consumption of coffee and caffeine-containing beverages and oral clefts: a population-based case-control study in Norway. *American journal of epidemiology* 2009;169:1216-22.
82. Fedrick J. Anencephalus and maternal tea drinking: evidence for a possible association. *Proc R Soc Med* 1974;67:356-60.
83. Wen W, Shu XO, Jacobs DR, Jr., Brown JE. The associations of maternal caffeine consumption and nausea with spontaneous abortion. *Epidemiology* 2001;12:38-42.
84. Weng X, Odouli R, Li DK. Maternal caffeine consumption during pregnancy and the risk of miscarriage: a prospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198:279 e1-8.
85. Peacock JL, Bland JM, Anderson HR. Effects on birthweight of alcohol and caffeine consumption in smoking women. *J Epidemiol Community Health* 1991;45:159-63.
86. Natsume N, Kawai T, Ogi N, Yoshida W. Maternal risk factors in cleft lip and palate: case control study. *BrJ Oral Maxillofac Surg* 2000;38:23-5.
87. Slickers JE, Olshan AF, Siega-Riz AM, Honein MA, Aylsworth AS. Maternal body mass index and lifestyle exposures and the risk of bilateral renal agenesis or hypoplasia: the National Birth Defects Prevention Study. *AmJEpidemiol* 2008;168:1259-67.
88. Schmidt RJ, Romitti PA, Burns TL, Browne ML, Druschel CM, Olney RS. Maternal caffeine consumption and risk of neural tube defects. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2009;85:879-89.
89. Tikkanen JaPH. Risk factors for atrial septal defect. In; 1992:509-15.

90. Werler MM, Mitchell AA, Shapiro S. Demographic, reproductive, medical, and environmental factors in relation to gastroschisis. *Teratology* 1992;45:353-60.
91. Santos IS, Matijasevich A, Valle NC. Mate drinking during pregnancy and risk of preterm and small for gestational age birth. *JNutr* 2005;135:1120-3.
92. Khoury JC, Miodovnik M, Buncher CR, et al. Consequences of smoking and caffeine consumption during pregnancy in women with type 1 diabetes. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2004;15:44-50.
93. Savitz DA, Dole N, Herring AH. Methodologic issues in the design and analysis of epidemiologic studies of pregnancy outcome. *Statistical Methods in Medical Research* 2006;15.
94. Tolstrup JS, Kjaer SK, Munk C, et al. Does caffeine and alcohol intake before pregnancy predict the occurrence of spontaneous abortion? *Hum Reprod* 2003;18:2704-10.
95. Giannelli M, Doyle P, Roman E, Pelerin M, Hermon C. The effect of caffeine consumption and nausea on the risk of miscarriage. *Paediatric and perinatal epidemiology* 2003;17:316-23.
96. Rasch V. Cigarette, alcohol, and caffeine consumption: risk factors for spontaneous abortion. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica* 2003;82:182-8.
97. Maconochie N, Doyle P, Prior S, Simmons R. Risk factors for first trimester miscarriage--results from a UK-population-based case-control study. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology* 2007;114:170-86.
98. Eric E. Whitaker MD, M.P.H., Director. Birth Defects and Other Adverse Pregnancy Outcomes in Illinois 2001 - 2005 A Report on County-Specific Incidence. In: Health DoP, ed. State of Illinois; 2007.

99. Berard A, Lacasse A, Berard A, Lacasse A. Validity of perinatal pharmacoepidemiologic studies using data from the RAMQ administrative database. *Canadian Journal of Clinical Pharmacology/Journal Canadien de Pharmacologie Clinique* 2009;16.
100. Tamblyn R, Lavoie G, Petrella L, Monette J. The use of prescription claims databases in pharmacoepidemiological research: the accuracy and comprehensiveness of the prescription claims database in Quebec. *Journal of Clinical Epidemiology* 1995;48.
101. World_Health_Organization. International Classification of Diseases, Ninth Revision. Geneva:1997. In; 1997.
102. 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.
103. Roy E, Haley N, Leclerc P, Sochanski B, Boudreau JF, Boivin JF. Mortality in a cohort of street youth in Montreal. *JAMA* 2004;292:569-74.
104. Moussally K, Oraichi D, Berard A, Moussally K, Oraichi D, Berard A. Herbal products use during pregnancy: prevalence and predictors. *Pharmacoepidemiology & Drug Safety* 2009;18.
105. Bowmer CJ, Yates MS. Therapeutic potential for new selective adenosine receptor ligands and metabolism inhibitors. *Trends Pharmacol Sci* 1989;10:339-41.
106. Pirie PL, Lando H, Curry SJ, McBride CM, Grothaus LC. Tobacco, alcohol, and caffeine use and cessation in early pregnancy. *Am J Prev Med* 2000;18:54-61.
107. Robertson D, Frolich JC, Carr RK, et al. Effects of caffeine on plasma renin activity, catecholamines and blood pressure. *The New England journal of medicine* 1978;298:181-6.

108. Lane JD, Adcock RA, Williams RB, Kuhn CM. Caffeine effects on cardiovascular and neuroendocrine responses to acute psychosocial stress and their relationship to level of habitual caffeine consumption. *Psychosomatic medicine* 1990;52:320-36.
109. Lovallo WR, al'Absi M, Pincomb GA, et al. Caffeine and behavioral stress effects on blood pressure in borderline hypertensive Caucasian men. *Health psychology : official journal of the Division of Health Psychology, American Psychological Association* 1996;15:11-7.
110. McCormack B, Sim MG. Teen pregnancy--a program for awareness and health education. *Australian family physician* 2005;34:17-20.
111. Mills JL HL, Aarons JH, Simpson JL, Brown ZA. Moderate caffeine use and the risk of spontaneous abortion and intrauterine growth retardation. *JAMA* 1993;269(5):593-7.
112. Fernandes O, Sabharwal M, Smiley T, Pastuszak A, Koren G, Einarson T. Moderate to heavy caffeine consumption during pregnancy and relationship to spontaneous abortion and abnormal fetal growth: a meta-analysis. *Reprod Toxicol* 1998;12:435-44.
113. Firoozi F, Lemiere C, Beauchesne MF, Perreault S, Forget A, Blais L. Impact of maternal asthma on perinatal outcomes. *Eur Respir J* 2010.
114. Chen CH, Lin HC. Prenatal care and adverse pregnancy outcomes among women with depression: a nationwide population-based study. *Can J Psychiatry* 2011;56:273-80.
115. Lacasse A, Berard A, Lacasse A, Berard A. Validation of the nausea and vomiting of pregnancy specific health related quality of life questionnaire. *Health & Quality of Life Outcomes* 2008;6.
116. Troude P, L'Helias LF, Raison-Boulley AM, et al. Perinatal factors reported by mothers: do they agree with medical records? *Eur J Epidemiol* 2008;23:557-64.

117. Al_Shoshan AA. Predictors of caffeine consumption among young women. Pakistan Journal of Nutrition 2007;6:597-602.

6. ANNEXES

Annexe I – Versions française et anglaise du questionnaire

→ Version française



Étude québécoise sur la grossesse, l’allaitement, et la santé de la mère et de l’enfant

Madame,

Vous avez choisi de remplir ce questionnaire qui s’intéresse à la santé durant la grossesse. Merci! Votre geste est très apprécié : il contribuera au mieux-être des femmes enceintes et des enfants ainsi qu’au progrès scientifique dans ce domaine.

Vous aurez besoin d’environ 10–20 minutes pour répondre à nos questions.

Attention! Les informations demandées portent sur **la grossesse menant à la naissance de votre enfant né en**



seulement, ainsi que sur la période précédant cette grossesse.

Vous êtes la mère de jumeaux ou de triplets (jumelles ou triplettes)?

Les informations demandées dans ce questionnaire portent **seulement**

sur la grossesse menant à la naissance de vos enfants

nés cette année-là (année indiquée ci-dessus).

Nos questions **ne portent pas** sur vos autres grossesses
(si vous avez été enceinte plusieurs fois dans votre vie).

S'il vous plaît, veuillez également répondre en portant attention aux périodes de temps
spécifiées.

Pour toute information supplémentaire, vous pouvez communiquer avec nous

en composant le numéro suivant :

– de Montréal, le 514–345–4931, poste : 7780

– des autres régions le : 1–866–220–2654 (sans frais)

Nous serons heureux de vous répondre.

L'équipe de recherche vous remercie chaleureusement de votre geste!

Pour répondre, il est utile de bien faire attention aux périodes de temps spécifiées.

Vos habitudes de vie pendant la grossesse

1. Pratiquez-vous régulièrement (au moins 2 fois par semaine) **une ou des activités physiques, et si oui, lesquelles? (Si nécessaire, vous pouvez cocher plusieurs cases)**

Avant votre grossesse?

Non, aucune

Oui, la marche

Oui, la nage

Oui, le vélo

- Oui, la gym Oui, la danse (disco, salon et autres)
- Oui, le jardinage Oui, le yoga
- Oui, autre(s) S'il vous plaît, veuillez préciser : _____

Pendant votre grossesse?

- Non, aucune
- Oui, la marche Oui, la nage Oui, le vélo
- Oui, la gym Oui, la danse (disco, salon et autres)
- Oui, le jardinage Oui, le yoga
- Oui, autre(s) S'il vous plaît, veuillez préciser : _____

2. Avez-vous pris des multivitamines?

- Avant** votre grossesse? Non
- Oui, Centrum^{mc}
- Oui, Materna^{mc}
- Oui, acide folique
- Oui, autre(s) : _____

Pendant votre grossesse? Non

Oui, Centrum^{mc}

Oui, Materna^{mc}

Oui, acide folique

Oui, autre(s) : _____

3. Avez-vous utilisé des **médicaments en vente libre**? Ces produits ne nécessitent pas la prescription d'un médecin pour les acheter, comme par exemple *l'aspirine, les laxatifs, le sirop pour la toux, etc.*

Avant votre grossesse?

Non

Oui, chaque jour Lesquels? _____

Oui, à l'occasion Lesquels? _____

Je ne me souviens pas

Pendant votre grossesse?

Non

Oui, chaque jour Lesquels? _____

Oui, à l'occasion Lesquels? _____

Je ne me souviens pas

4. Avez-vous utilisé des **produits de santé naturels** avant, pendant ou après votre grossesse?

Non

Oui

Si oui, merci de compléter le tableau ci-après :

Produits naturels utilisés :	Pendant l'année précédant cette grossesse	Pendant cette grossesse			Pendant l'année suivant cette grossesse
		1 ^{er} trimestre	2 ^{ème} trimestre	3 ^{ème} trimestre	
Achillée millefeuille					
Actée à grappe noire					
Ail (Ex : Maxi-ailmc)					
Luzerne					
Aloès					
Aubépine					
Bardane (Ex : Eliminexmc)					
Camomille					
Chardon-Marie					

Damiana					
Fenouil (Ex : Cellutabmc)					
Fénu grec					
Gattilier (Ex : Femine xmc)					
Genévrier					
Gingembre (Ex : Centrum performancemc ou Graval Source Naturelle mc)					
Ginseng					
Graines de lin					
Griffe du diable					
Guggulipid					
Hélionas					
Herbe de St–Christophe					
Hydraste du Canada					
Igname sauvage					
Oligo–proanthocyanidines					
Orme rouge					
Ortie brûlante					
Réglisse					
Rotin					
Matricaire commune (ex. : Tanacetmc)					
Menthe					
Menthe Pouliot					
Millepertuis					
Persil (contenu dans Maxi–ailmc)					

Senné ou senosides (Ex : Senokotmc)					
Safran d'Inde					
Seigle					
Souci					
Thé vert					
Trèfle rouge (Promensilmc)					
Vinette					
Autre(s)					

5. Buviez-vous des **boissons contenant de la caféine**, comme le café, le thé, le Cola ou équivalent (Coke^{md}, Pepsi^{md}, etc.)?

Avant votre grossesse?

Non

Oui Si Oui, combien de tasses/verres en moyenne par semaine?
_____ tasses/verres

Je ne me souviens pas

Pendant votre grossesse?

Non

Oui Si Oui, combien de tasses/verres en moyenne par semaine?
_____ tasses/verres

Je ne me souviens pas

6. Fumiez-vous (des cigarettes ou des cigares) avant et pendant votre grossesse?

6.a) Avez-vous fumé avant votre grossesse?

Non

Oui, régulièrement

Je fumais tous les jours. Combien de cigarettes par _____ jour en moyenne? _____ cigarettes/jour

Je fumais chaque semaine. Combien de cigarettes par semaine en moyenne? _____ cigarettes/semaine

Oui, occasionnellement seulement

À quel âge avez-vous commencé à fumer? _____ ans

6.b) Avez-vous fumé pendant cette grossesse?

Non

Oui, mais j'ai arrêté de fumer pendant ma grossesse.

→ Quand avez-vous arrêté de fumer?

Au 1^{er} trimestre de ma grossesse

Au 2^{ème} trimestre de ma grossesse

Au 3^{ème} trimestre de ma grossesse

→ Avez-vous utilisé quelque chose pour vous aider à arrêter la cigarette?

Non

Oui, j'ai utilisé des médecines douces (hypnose, acupuncture,...) Lesquelles? _____

Oui, j'ai utilisé des timbres de nicotine

Oui, j'ai utilisé des médicaments (Zyban[™])

Lesquels? _____

J'ai utilisé des timbres ou des médicaments pour m'aider à arrêter de fumer :

Au 1^{er} trimestre de ma grossesse

Au 2^{ème} trimestre de ma grossesse

Au 3^{ème} trimestre de ma grossesse

Oui, j'ai utilisé quelque chose pour arrêter de fumer tout en continuant de fumer en même temps.

Oui, j'ai fumé pendant ma grossesse.

J'ai fumé régulièrement

Je fumais tous les jours. Combien de cigarettes par jour en moyenne? _____
cigarettes/jour

Je fumais chaque semaine. Combien de cigarettes par semaine en moyenne?
_____ cigarettes/semaine

Je fumais seulement à l'occasion

7. Avez-vous fumé au cours des 12 mois **après** votre grossesse?

Non

Oui, j'ai continué à fumer

Oui, j'ai recommencé à fumer

Oui, j'ai commencé à fumer et :

Je fumais régulièrement

→ Je fumais tous les jours. Combien de cigarettes par jour en moyenne?
_____ cigarettes/jour

→ Je fumais chaque semaine. Combien de cigarettes par semaine en moyenne?
_____ cigarettes/semaine

Je fumais seulement à l'occasion

8. Pendant cette grossesse et après la naissance de votre enfant (de vos enfants si vous avez des jumeaux (elles)/triplets(elles), est-ce que **votre conjoint** ou **une autre personne qui habitait avec vous et votre enfant fumait**?

Non Oui

Si Oui, le conjoint ou la personne fumait régulièrement

Si Oui, le conjoint ou la personne fumait à l'occasion

9. Avez-vous consommé des produits alcoolisés?

Avant cette grossesse?

Non

Oui

Bière

Vin

Alcools forts

Si oui, à l'occasion

Si oui, régulièrement

Combien de boissons en moyenne par semaine? _____ bières

_____ verres de vin

_____ alcools forts

Pendant votre grossesse?

Non

Oui Bière Vin Alcools forts

Si oui, à l'occasion

Si oui, régulièrement

Combien de boissons en moyenne par semaine? _____ bières

_____ verres de vin

_____ alcools forts

10. Avez-vous consommé des drogues?

Durant l'année précédant votre grossesse?

Non

Oui Drogues « douces » (ex : pot/marijuana)

Drogues « dures » (ex : cocaïne)

Si oui, à l'occasion

Si oui, régulièrement

Combien de fois en moyenne par mois? _____ fois.

Pendant votre grossesse?

Non

Oui Drogues « douces » (ex : pot/marijuana)

Drogues « dures » (ex : cocaïne)

Si oui, à l'occasion

Si oui, régulièrement

Combien de fois en moyenne par mois? _____ fois.

Votre santé et celle de votre (vos) enfant(s)

11. Combien **mesurez-vous** (votre taille) en _____ pieds ou en _____ cm?

12. Quel était **vos poids avant** de tomber enceinte en _____ Lb ou en _____ kg?

Je ne me souviens pas

13. Combien **de poids avez-vous pris pendant** cette grossesse : _____ Lb ou _____ kg?

Je ne me souviens pas

14. Quel âge aviez-vous lors de vos **premières menstruations** ? _____ ans.

15. **Durant l'année précédant** votre grossesse, un médecin vous a-t-il dit que vous **souffriez de...**? (*Si nécessaire, vous pouvez cocher plusieurs cases*)

- Infertilité Anémie
- Épilepsie Infections transmises sexuellement
(chlamydia, gonorrhée, syphilis,...)
- Asthme Dépression
- Hypertension Anxiété
- Hyperthyroïdisme Autres problèmes de santé mentale
- Hypothyroïdisme Thrombophlébite (caillot)
- VIH ou SIDA Cancer (tous les genres)
- Dyslipidémie Diabète
- Autre(s) → S'il vous plaît, veuillez préciser : _____
- Aucune maladie

Si vous avez coché la case **Dépression** et/ou **Anxiété** et/ou **Autres problèmes de santé mentale**, avez-vous eu recours à des antidépresseurs pour vous soigner?

Non

Oui

→ Si vous avez coché Oui, avez-vous continué à prendre vos antidépresseurs pendant la grossesse ?

Oui

Non → Pour quelle(s) raison(s) avez-vous interrompu vos antidépresseurs?

(Si nécessaire, cocher plusieurs cases)

Conseils de mon médecin

Conseils d'un autre professionnel de la santé (ex :pharmacien/ne, sage-femme, ergothérapeute, etc...)

Conseils d'un centre spécialisé en tératologie (Ex : Motherisk, IMAGE)

Ma propre décision

Conseils famille/Ami (es)

Médias, journaux, revues

Autre(s) S'il vous plaît, veuillez préciser :

16. a) Pendant votre grossesse, un médecin vous a-t'il dit que vous **souffriez de...**?

(Si nécessaire, vous pouvez cocher plusieurs cases)

Épilepsie

Infections transmises sexuellement

(chlamydia, gonorrhée, syphilis,...)

Asthme

Dépression

Anémie

Anxiété

Hyperthyroïdisme Autres problèmes de santé mentale

Hypothyroïdisme Thrombophlébite

Dyslipidémie Cancer (tous les genres)

Autre(s) → S'il vous plaît, veuillez préciser :

Aucune maladie

16.b) Pendant cette grossesse, avez-vous souffert des **complications suivantes** ? (Si nécessaire, vous pouvez cocher plusieurs cases)

Nausées et/ou vomissements Toxoplasmose

Hyperémèse (Nausées et vomissements sévères entraînant l'hospitalisation)

Diabète de grossesse Rhume/Grippe

Rubéole Pré-éclampsie

Hypertension de grossesse Infections vaginales

Infections urinaires

Contractions précoces (avant-terme)

Autre(s) → S'il vous plaît, veuillez préciser : _____

Aucune maladie

17. Est-ce que votre enfant – ou vos enfants s’il s’agit de jumeaux, triplets – (année de naissance en 1^{ère} page) **sont nés prématurément** (moins de 37 semaines de grossesse complétées)?

Non

Oui Votre/vos bébé(s) sont nés à _____ semaines de grossesse.

18. Quel était le poids de votre bébé – ou vos bébés s’il s’agit de jumeaux, triplets – (année de naissance en 1^{ère} page) **à la naissance?**

Poids : _____ Lb ou en _____ kg?

Poids : _____ Lb ou en _____ kg?

Poids : _____ Lb ou en _____ kg?

19. Est-ce que votre enfant (ou vos enfants s’il s’agit de jumeaux, triplets) a **une ou plusieurs malformation(s) congénitale(s)**?

Non

Oui → _____ Laquelle/lesquelles?

Votre enfant (ou vos enfants s’il s’agit de jumeaux, triplets) a été diagnostiqué de malformation(s) à l’âge de : _____ an(s).

20. Est-ce que votre enfant (ou vos enfants s’il s’agit de jumeaux, triplets) a déjà fréquenté **un centre de la petite enfance ou une garderie?**

Non

Oui

Si Oui, à partir de quel âge ? _____ mois.

21. Après la naissance de votre enfant (ou de vos enfants s'il s'agit de jumeaux, triplets) est-ce que votre médecin vous a dit que vous souffriez **de dépression post-partum** (dépression durant l'année suivant l'accouchement)?

Non

Oui

Si Oui, dans quelle période suivant la fin de votre grossesse avez-vous été diagnostiquée par votre médecin de dépression post-partum?

0 à 3 mois après votre grossesse

3 à 6 mois après votre grossesse

6 à 12 mois après votre grossesse

\geq 12 mois après votre grossesse

22. Avez-vous **allaité (nourri au sein)** votre enfant (ou vos enfants s'il s'agit de jumeaux/ triplets) pendant la 1^{ère} année?

Non

Oui → Si Oui, combien de temps avez-vous allaité? _____ mois.

Vos grossesses antérieures

23. Avant la grossesse de l'enfant (ou de vos enfants s'il s'agit de jumeaux, triplets) dont l'année de naissance est indiquée en 1^{ère} page, aviez-vous déjà été enceinte?

Non → S.v.p., passez directement à **la question 30.**

Oui → S.v.p., répondez à **toutes les questions** suivantes.

24. Combien de fois êtes-vous tombée enceinte **avant** cette grossesse? ____ fois.

25. Combien d'enfants avez-vous mis au monde **avant** cette grossesse ____ enfants.

26. **Avant** cette grossesse (année indiquée en 1^{ère} page), est-ce que vous avez accouché **d'au moins un bébé prématuré** (moins de 37 semaines de grossesse complétées)?

Non

Oui Combien de bébés prématurés avez-vous eu avant cette grossesse? _____ bébés

27. **Avant** cette grossesse, est-ce que vous avez accouché **d'au moins un bébé de moins de 2,5 kilogrammes ou 5,5 livres** à la naissance?

Non

Oui Combien de bébés de petit poids à la naissance avez-vous eu avant cette grossesse? _____ bébés

28. **Avant** cette grossesse, certains de vos enfants avaient-ils des **malformations**

congénitales?

Non

Oui Laquelle/lesquelles?

Votre/vos enfant(s) a été diagnostiqué de malformation(s) à l'âge de : _____ an(s) ?

29. Avant cette grossesse, avez-vous déjà perdu un enfant à la naissance (enfant mort-né)?

Non

Oui

30. Avant cette grossesse, vous est-il déjà arrivé de faire une fausse couche?

Non

Oui → Cela vous est-il arrivé plusieurs fois?

Non, une seule fois

Oui, cela m'est arrivé _____ fois.

31. Avant cette grossesse, aviez-vous déjà eu recours à un avortement pour des raisons génétiques (cas de trisomie par exemple)?

Non

Oui → Cela vous est-il arrivé plusieurs fois?

Non, une seule fois

Oui, cela m'est arrivé _____ fois.

Pour quelle(s) raison(s) médicale(s)? _____

Renseignements complémentaires

32. Quel niveau d'éducation aviez-vous complété au moment de votre grossesse?

Secondaire 1 & 2

Secondaire 3, 4, 5

CEGEP (collège)

Université

Autre(s) S'il vous plaît, veuillez préciser : _____

33. Vous considérez-vous comme... ?

Caucasienne/Blanche Hispanique

Noire

Autochtone

Asiatique

Autre(s), s.v.p. précisez :

34. Pendant votre grossesse, viviez-vous...?

Seule

En couple (mariée ou avec conjoint de fait)

Autre(s), s.v.p. précisez : _____

35. Quelle était **vosre occupation** pendant votre grossesse?

Étudiante

Employée

Travailleuse autonome ou propriétaire

Sans emploi rémunéré ou prestataire de l'assistance sociale

Autre(s), s.v.p. précisez : _____

36. Quel était votre **revenu annuel familial*** avant de payer les impôts l'année où vous avez accouché de cet (ou de ces enfants)?

- \$18 000 ou moins par année
- \$18 001 – \$ 30 000 par année
- \$ 30 001 – \$ 46 000 par année
- \$ 46 001 – \$ 67 000 par année
- \$ 67 001 et plus par année

**familial : incluant vous et votre mari ou conjoint de fait s'il y a lieu.*

37. Accepteriez-vous de nous donner les renseignements suivants :

Votre nom : _____ **Votre prénom :** _____

Numéro de téléphone : _____

Encore merci d'avoir pris le temps de compléter ce questionnaire.

Veillez nous le retourner avec votre formulaire de consentement signé dans l'enveloppe pré-adressée et préaffranchie qui vous a été envoyée.

NOTES

→ Version anglaise



A Quebec study on pregnancy, breastfeeding & women's & children's health

Dear Madam,

Thank you for choosing to fill out this questionnaire on women's health during pregnancy! Your decision is very much appreciated and will contribute to improve the well-being of mothers and children, as well as our scientific knowledge about their health.

Filling out this questionnaire should take you approximately 10–20 minutes.

Attention! The majority of the questions asked are **regarding the pregnancy for which you gave birth in**

We are also asking you questions **on the period before this pregnancy.**

This questionnaire is **not about your previous or following pregnancy(ies) unless specified in the question.**

Please, take notice of the specified time period indicated in the questions.

For further information, you can contact us at the following numbers:

– from Montreal: 514–345–4931, extension: 7780

– elsewhere in Quebec: 1-866-220-2654 (toll free)

We will be happy to answer you.

The research team thanks you very much for your participation!

To answer appropriately, it is important to take notice of the time period indicated in each question.

Your lifestyle during your pregnancy

1. Did you engage in **any physical activities** (at least twice a week), and if yes, which one(s)? *(You can select more than one if applicable)*

Before becoming pregnant?

None at all

Yes, walking

Yes, swimming

Yes, bicycling

Yes, gym/workout

Yes, dancing (disco, ball room dancing, etc...)

Yes, gardening

Yes, yoga

Yes, other(s) Please, specify: _____

While you were pregnant?

None at all

Yes, walking

Yes, swimming

Yes, bicycling

Yes, gym/workout

Yes, dancing (disco, ball room dancing, etc.)

Yes, gardening

Yes, yoga

Yes, other(s) Please, specify: _____

2. Were you taking multivitamins?

Before becoming pregnant?

No

Yes, Centrum[®]

Yes, Materna[®]

Yes, folic acid

Yes, other(s): _____

While you were pregnant?

No

Yes, Centrum[®]

Yes, Materna[®]

Yes, folic acid

Yes, other(s): _____

3. Were you using *over the counter medications* (Products not requiring a doctor's prescription, e.g. *aspirin, laxatives, cough syrup, etc.*) ?

Before becoming pregnant?

No

Yes, every day. Which one(s)? _____

Yes, occasionally. Which one(s)? _____

I cannot remember

While you were pregnant?

No

Yes, every day. Which one(s)? _____

Yes, occasionally. Which one(s)? _____

I cannot remember

4. Were you using **complementary medicines/natural products** before, during or after your pregnancy?

No

Yes

If yes, please check the corresponding boxes in the table on the next page:

Natural products used:	During the year before this pregnancy	During this pregnancy			During the year after this pregnancy
		1 st trimester	2 nd trimester	3 rd trimester	
Alfalfa					
Aloe					
Barberry					
Black cohosh					
Blue Cohosh					
Burdock (e.g. Eliminex®)					
Calamus					
Calendula					
Camomile					
Chaste tree (eg Feminex®)					
Damiana					
Devil's claw					
False unicorn					
Fennel (e.g. Cellutab®)					
Fenugreek					
Feverfew (e.g Tanacet®)					
Flax					
Garlic (e.g. Maxi-ail®)					
Ginger (eg Centrum performance® or Gravol Source Natural®)					
Ginseng					
Goldenseal					
Green tea					

Guggulipid					
Hawthorn					
Juniper					
Licorice					
Milk thistle					
Oregon grape					
Parsley (contained in Maxi-ail®)					
Pennyroyal					
Peppermint					
Red clover (Promensil®)					
Rye ergot					
Senna (Senokot®)					
Slippery elm					
Stinging nettle					
St John's wort					
Turmeric					
Wild Yam					
Yarrow					
Other(s)					

5. Were you drinking **caffeinated beverages**, such as coffee, tea, cola (e.g. Coke[®], Pepsi[®], etc.)?

Before becoming pregnant?

No

Yes How many cups/glasses per week approximately?
 _____ cups/glasses

I cannot remember

During this pregnancy?

No

Yes How many cups/glasses per week approximately?
 _____ cups/glasses

I cannot remember

6. Did you smoke (cigarettes, cigars) before and/or during this pregnancy?

6.a) Did you smoke before becoming pregnant?

No

Yes, regularly

I smoked every day. On average, I smoked _____
cigarettes/day

I smoked every week. On average, I smoked _____
cigarettes/week

Yes, only occasionally

How old were you when you began smoking? _____ years old

6.b) Did you smoke during this pregnancy?

No

Yes, but I quit smoking while I was pregnant

When did you quit smoking?

During the 1st trimester of my pregnancy

During the 2nd trimester of my pregnancy

During the 3rd trimester of my pregnancy

Did you use something to help you quit smoking?

No

Yes, I used alternative medicines (acupuncture, etc.)

Which one(s)? _____

Yes, I used nicotine patches

Yes, I used medications (Zyban®)

Which one(s)? _____

I used nicotine patches or medications to help me quit smoking:

During the 1st trimester of pregnancy

During the 2nd trimester of pregnancy

During the 3rd trimester of pregnancy

Yes, I used something to help me quit smoking while continuing to smoke at the same time.

Yes, I smoked during this pregnancy

I smoked regularly

I smoked every day. On average, I smoked _____

cigarettes/day

I smoked every week. On average, I smoked _____

cigarettes/week

I smoked occasionally

7. Did you smoke **during the 12 months** after the birth of your child(ren)

(if you have twins/triplets) ?

No

Yes, I continued smoking

Yes, I restarted to smoke

Yes, I started smoking at that time

→And: I smoked regularly

I smoked every day. On average, I smoked _____
cigarettes/day

I smoked every week. On average, I smoked _____
cigarettes/week

I smoked occasionally

8. During this pregnancy and after the birth of your child (children if you have twins/triplets), did your **partner** or any **other person living with you smoke?**

No

Yes

Yes, my partner or another person smoked regularly

Yes, my partner or another person smoked occasionally

9. Did you drink alcoholic beverages?

Before this pregnancy?

No

Yes

Beer

Wine

Spirits

If yes, occasionally

If yes, regularly

On average, how many drinks per week? _____ beers
_____ glasses of wine
_____ spirits

During this pregnancy?

No

Yes

Beer

Wine

Spirits

If yes, occasionally

If yes, regularly

On average, how many drinks per week? _____ beers
_____ glasses of wine
_____ spirits

10. Were you taking any illicit **drugs?**

During the year before this pregnancy?

No

Yes

« Soft » drugs (e.g. pot/marijuana)

« Hard » drugs (e.g. cocaine, heroin, ...)

If yes, occasionally

If yes, regularly

On average, how many times per month? _____ times.

During this pregnancy?

No

Yes

« Soft » drugs (e.g. pot/marijuana)

« Hard » drugs (e.g. cocaine, heroin,...)

If yes, occasionally

If yes, regularly

On average, how many times per month? _____ times.

Health of the mother and her child(ren)

11. What is **your height** in _____ inches or _____ centimetres?

12. What was **your weight before** becoming pregnant? _____ Lb or _____ kg

I cannot remember

13. **How much weight did you gain during** your pregnancy? _____ Lb or _____ kg

I cannot remember

14. At what age did you begin to **menstruate?** _____ years

15. **During the year before** you became pregnant, did a physician tell you that you **were suffering from ...?** *(You can select more than one if applicable)*

Infertility

Anemia

Epilepsy

Sexually transmitted diseases

(e.g. chlamydia, gonorrhea, syphilis, ...)

Asthma

Depression

Hypertension

Anxiety

Hyperthyroidism

Other mental health condition(s)

Hypothyroidism

Thrombophlebitis

HIV or AIDS

Diabetes

High Cholesterol Cancer (all types)

Other(s) Please, specify: _____

No disease

If you selected one or more of the following: “**Depression**”, “**Anxiety**”, “**Other Mental Health Conditions**”, did you take antidepressants to treat this/these condition(s)?

No

Yes

→If Yes, did you take this/these antidepressant(s) during this pregnancy ?

Yes

No →If you answered No, what are the reason(s) why you stopped taking this/these antidepressant(s)? *(select more than one if applicable)*

Advice from my physician

Advice from other health professional (e.g. pharmacist, midwife, occupational therapist, etc...).

Advice from a teratology centre (E.g. Motherisk, IMAGE)

Media, newspaper, magazine

Advice from family/friends

It was my own decision

Other Please specify: _____

16. a) During this pregnancy, did a physician make a diagnosis of any of the following medical conditions ...? (You can select more than one if applicable)

Epilepsy

Sexually transmitted diseases

(chlamydia, gonorrhea, syphilis,...)

Asthma

Depression

Anemia

Anxiety

Hyperthyroidism

Other mental health condition(s)

Hypothyroidism

Thrombophlebitis (clotting problem)

High cholesterol

Cancer (all types)

Other(s) Please, specify: _____

No disease

16. b) **During this pregnancy**, did you suffer from any of the **following complications?** *(You can select more than one if applicable)*

- Nausea and/or vomiting
- Hyperemesis (severe form of morning sickness leading to hospitalization)
- Toxoplasmosis
- Gestational diabetes
- Cold/Influenza
- Rubella
- Pre-eclampsia
- Gestational hypertension
- Urinary tract infections
- Vaginal infections
- Premature or pre-term contractions
- Other(s) Please, specify: _____
- No complication

17. Was this child or were these children (twins/triplets) born **prematurely** (birth year indicated on first page)?

- No
- Yes

No

Yes

If Yes, when was it that your physician diagnosed you with post-partum depression?

0 to 3 months after delivery 3 to 6 months after delivery

6 to 12 months after delivery More than 12 months after delivery

22. Did you **breastfeed** your child(ren) during the 1st year of life?

No

Yes → If yes, how long did you breastfeed? _____ months.

Your past pregnancies

23. Before becoming pregnant with the single child (or the children if you had twins/triplets) whose birth year is indicated on the 1st page, **had you ever been pregnant?**

No → Please, go directly to **question 30**.

Yes → Please, answer **each of the following questions**.

24. How many times have you been pregnant **before** this pregnancy? ___ times.

25. How many other children did you give birth to **before** this pregnancy?
_____ children.

26. **Prior to** this pregnancy, have you ever given birth to **at least one premature baby** (less than 37 weeks completed in your pregnancy)?

No

Yes How many premature babies have you delivered prior to this pregnancy?
_____ babies.

27. **Prior to** this pregnancy, have you ever given birth to **at least one baby of less than 2.5 kilograms or 5.5 pounds at birth?**

No

Yes How many low birth weight babies have you delivered prior to this pregnancy? _____ babies.

28. **Prior to** this pregnancy, have you ever given birth **to children with birth defects?**

No

Yes → Which birth defect(s)?

At what age was your child (were your children) diagnosed with birth defects ?

At _____ year(s).

29. **Prior to** this pregnancy, did you ever have a **stillbirth** (a baby that was dead at delivery)?

No

Yes

30. **Prior to** this pregnancy, did you ever have a **miscarriage**?

No

Yes → Did this happen to you once or several times before?

Only once

This has happened _____ times.

31. **Prior to** this pregnancy, did you ever have a **planned abortion for genetic reasons** (such as for a Down's syndrome)?

No

Yes Did this happen to you once or several times?

Only once

This has happened _____ times.

For which medical reason(s)? _____

Additional Information

32. What was the highest level of education that you had achieved when you delivered your child(ren) ?

- Secondary 1 & 2

- Secondary 3, 4, 5

- College (CEGEP)

- University

- Other(s) Please, specify: _____

33. Do you see yourself as...?

- Caucasian/White Hispanic

- Black Aboriginal or First Nations or Native

- Asian Other(s). Please, specify: _____

34. During this pregnancy, were you ...?

- Single

- Living with a partner

Other(s) Please, specify: _____

35. What was your occupation during this pregnancy?

Student

Employee

Self-employed or owner

Not working or/and employment assistance recipient

Other(s) Please, specify: _____

36. What was your gross family income* for the year during which you gave birth to your child(ren)?

\$18 000 or less a year

\$18 001 – \$ 30 000 a year

\$ 30 001 – \$ 46 000 a year

\$ 46 001 – \$ 67 000 a year

\$ 67 001 and more a year

**family income: includes you and your partner if applicable.*

37. Would you accept to give us the following information?

Your family name: _____ Your first name: _____

Your telephone number: _____

Thank you again for taking the time to complete this questionnaire!

Please, return it with your signed consent form in the pre-addressed and pre-stamped envelope that was supplied to you in this package.

NOTES

Annexe II – Versions françaises et anglaise du formulaire de consentement

→ Version française



FORMULAIRE DE CONSENTEMENT (4 mars 2005)

Étude

'Habitudes de vie durant la grossesse – Impact sur la mère et l'enfant'

CHERCHEUR PRINCIPAL : Anick Bérard, Ph.D.

COLLABORATEURS : Évelyne Rey, MD
Lucie Blais, PhD
Richard Tremblay, PhD

BUT DE L'ÉTUDE

L'objectif de cette étude est de quantifier l'impact des habitudes de vie durant la grossesse sur la mère et l'enfant.

DÉROULEMENT DE L'ÉTUDE

Vous avez été sélectionnée de manière aléatoire, à partir des banques de données de la Régie de l'assurance maladie du Québec, pour participer à cette étude portant sur la grossesse. Cette étude consiste à répondre à un questionnaire qui vous sera envoyé par la poste et de nous le retourner dans une enveloppe pré-adressée et pré-timbrée. Les questions se rapportent à une de vos grossesses qui sera identifiée dans le questionnaire par l'âge que vous aviez au moment de la grossesse. Votre grossesse a été identifiée de façon aléatoire à partir des banques de données de la Régie de l'assurance maladie du Québec. Vos réponses nous permettra de recueillir des renseignements sur les modes de vie des mères durant la grossesse. Le questionnaire prend environ 10 minutes à remplir.

Nous vous demandons également la permission de jumeler vos réponses au questionnaire à votre dossier médical présent dans les banques de données de la Régie de l'assurance maladie du Québec ainsi qu'à celui de votre enfant. Le jumelage des informations se fera avec le lien entre votre adresse postale et votre numéro d'identification brouillé que la Régie de l'assurance maladie nous a donné. Ceci nous permettra de faire un lien entre les habitudes de vie durant la grossesse et le bien-être de la mère et de l'enfant. Ceci se fera de manière confidentielle et seulement l'équipe de recherche aura accès aux liens questionnaires/données RAMQ. Les liens questionnaires/données RAMQ seront

gardés sous clés dans le laboratoire de recherche du Dr. Anick Bérard, chercheuse principale. Le fichier de données qui sera analysé contiendra que les numéros d'identification brouillés qui ne permettront pas de vous identifier ou d'identifier votre enfant.

Cette étude se fait à l'Hôpital Ste-Justine et inclus 5,000 femmes dans la province de Québec qui ont eu une grossesse entre 1998 et 2002.

RISQUES POTENTIELS

Il n'y a aucun risque potentiel associé à cette étude. Le seul inconvénient, s'il en est, sera de consacrer quelques minutes de votre temps pour compléter le questionnaire.

BIENFAITS POTENTIELS

Il n'y a pas de bienfait personnel relié à cette étude. Par contre la réalisation de l'étude permettra d'établir un lien entre les habitudes de vie durant la grossesse et le bien-être des mères et des enfants. À la suite de l'étude, nous pourrions alors mettre sur pieds des interventions qui augmentent le bien-être de la mère durant la grossesse et de l'enfant.

COMPENSATION

\$5.00 vous sera remis en compensation pour le temps passé à compléter le questionnaire.

CONFIDENTIALITÉ DES DOSSIERS

Toute l'information que vous nous transmettez demeurera confidentielle et sera gardé sous clé pendant 10 ans dans le laboratoire de recherche du Dr. Anick Bérard, chercheur principal et chercheur au Centre de recherche de l'Hôpital Ste-Justine. Les données seront accessibles par les membres de l'équipe de recherche seulement. En aucun moment votre identité ne sera révélée. Cependant, les résultats de cette étude pourront être publiés dans des revues scientifiques et/ou rapports publics. Dans de tels cas, les renseignements seront traités de façon confidentielle.

RESPONSABILITÉ DES CHERCHEURS

En signant ce formulaire de consentement, vous ne renoncez à aucun de vos droits prévus par la loi. De plus, vous ne libérez pas les investigateurs de leur responsabilité légale et professionnelle advenant une situation qui vous causerait préjudice.

PARTICIPATION VOLONTAIRE/DROIT D'ABANDONNER L'ÉTUDE

Votre participation à cette étude est entièrement volontaire. Vous pouvez également vous retirer de l'étude à tout moment en faisant connaître votre décision à l'équipe de recherche. Votre refus de participer à l'étude ou de vous y soustraire n'entraînera pour vous aucune conséquence défavorable.

INFORMATION ADDITIONNELLE

Si vous avez besoin d'aide pour remplir le questionnaire, contactez Madame Élodie Ramos, membre de l'équipe de recherche du Dr. Anick Bérard, chercheur au Centre de recherche de l'Hôpital Ste-Justine ((514) 345-4931, poste 3253). Si vous désirez obtenir plus de renseignements concernant l'étude, vous pouvez également contacter le Dr Anick Bérard, chercheuse principale à l'Hôpital Ste-Justine au (514) 345-4931, poste 4363.

Pour tout renseignement sur vos droits à titre de participant à ce projet de recherche, vous pouvez contacter la conseillère à la clientèle de l'Hôpital Ste-Justine au (514) 345-4749.

CONSENTEMENT

J'ai pris connaissance du formulaire de consentement et on m'en a remis un exemplaire. Je suis consciente que je peux retirer mon consentement à n'importe quel moment sans que cela affecte mon suivi médical ou mon traitement. Après réflexion, j'accepte de participer à ce projet de recherche. Je donne également l'autorisation à l'équipe de recherche de jumeler mes réponses au questionnaire à mon dossier médical de la Régie de l'assurance maladie du Québec ainsi que celui de mon enfant.


Nom de la participante (Lettres moulées)

Signature de la participante

Date

FORMULE D'ENGAGEMENT DU CHERCHEUR

L'équipe de recherche s'engage à respecter ce qui a été convenu dans le formulaire de consentement.



Signature du chercheur

11/01/2006
Date



Nom du chercheur et fonction (Lettres moulées)

11/01/2006
Date

→ Version anglaise



ETHICS CONSENT FORM
(March 4th, 2005)

Study

'Health habits during pregnancy – Impact on the mother and child'

PRINCIPAL INVESTIGATOR : Anick Bérard, Ph.D.

COLLABORATORS : Évelyne Rey, MD
Lucie Blais, PhD
Richard Tremblay, PhD

GOAL OF THE STUDY

The objective of this study is to measure the impact of health habits during pregnancy on the mother and her child.

NATURE OF THE STUDY AND INVITATION TO PARTICIPATE

You were randomly chosen in the database of the Régie de l'assurance maladie du Québec to participate in a study on pregnancy. This study consists of filling-out a questionnaire that will be sent to you and to return it to us in a pre-addressed and pre-stamped envelop. The questions will be regarding one of your previous pregnancy that will be identified in the questionnaire by the age you were at the time you were pregnant. Your pregnancy was selected randomly in the database of the Régie de l'assurance maladie du Québec. Your answers will help us to obtain information on health habits during pregnancy – this will take you approximately 10 minutes.

We are also asking your permission to link your responses in the questionnaire to your medical file and to the medical file of your child present in the database of the Régie de l'assurance maladie du Québec. The linkage will be done using the link between your postal address and your identification number provided to us by the Régie de l'assurance maladie du Québec. This will allow us to make an association between health habits during pregnancy and the well-being of the mother and her children. This will be done in a confidential manner, and only the research team members will have access to the links. The links will be kept under key in a safe and secure place in the laboratory of Dr. Anick Bérard, principal investigator from Ste-Justine's Hospital. The database that will be

analyzed will only have the personal identification number, and it will be impossible for us to personally identify you or your child.

This study is done at Ste-Justine's Hospital and it includes 5,000 women that were pregnant between 1998 and 2002 within the province of Quebec.

POSSIBLE RISKS AND DISCOMFORT

There are no risks associated with this study. The only inconvenience, if it is one, will be to devote some time to answer the questionnaire.

POTENTIAL BENEFITS

There are no direct benefits for you. However, this study will enable us to create a link between health habits during pregnancy and the well-being of the mother and her children. Following this study, we will hopefully be able to design interventions that will increase the well-being of the mother during pregnancy and her children.

COMPENSATION

\$5.00 will be sent to you for the time you will spend filling-out the questionnaire.

HOW WILL CONFIDENTIALITY BE ASSURED?

All the information obtained within the framework of this research will be confidential and will be kept for the next 10 years in the laboratory of Dr. Anick Bérard, principal investigator and researcher at Ste-Justine's Hospital's Research Center. Data will be accessible by the research team members only. At no time your identity will be revealed. However, the results of this study could be published or communicated in a scientific forum but no information identifying you or your child will be revealed.

INVESTIGATORS' RESPONSABILITY

By signing this consent form, you do not give up any of your rights provided by the law. Moreover, you do not release the investigators of their legal and professional responsibility if a situation causing you prejudice.

VOLUNTARY PARTICIPATION AND SUBJECT'S RIGHTS TO WITHDRAW FROM THE STUDY

Your participation in this study is voluntary. You can withdraw of the study at anytime. Whatever your decision will be, it will not affect the quality of health care that you receive.

IN THE EVENT OF QUESTIONS OR DIFFICULTIES, WITH WHO CAN WE COMMUNICATE?

If you need help in filling-out the questionnaire, you can contact Ms Élodie Ramos, member of Dr. Anick Bérard's research team at (514) 345-4931, ext. 3253. For more information concerning this research, you can contact the principal investigator, Dr. Anick Bérard, at Ste-Justine's Hospital : (514) 345-4931, ext. 4363.

For any information on the rights of yourself taking part in this study, you can contact the hospital customer adviser at (514) 345-4749.

INFORMED CONSENT AND APPROVAL

I have taken knowledge of the consent form and a copy of the form has been given to me. After reflection, I accept to participate in this study. I understand that I can withdraw my consent at any time without affecting my future care and treatment. In addition, I authorize the research team to link my answers to my medical file as well as the medical file of my child present in the database of the Régie de l'assurance maladie du Québec.

Name of the participant (Moulded letters)

Signature of the participant

Date

COMMITMENT OF THE INVESTIGATOR

The research team commits itself to respect what was agreed in the consent form.

Signature of the researcher

11/01/2006
Date

Name of the researcher and title (Moulded letters)

11/01/2006
Date

Annexe III – Lettre d’approbation du Comité d’accès à l’information



**Commission d'accès
à l'information
du Québec**

Siège social
575, rue St-Amable, bureau 1.10
Québec (Québec) G1R 2G4
Téléphone: (418) 528-7741
Télécopieur: (418) 529-3102

Bureau de Montréal
480, boul. St-Laurent, bureau 501
Montréal (Québec) H2Y 3Y7
Téléphone: (514) 873-4196
Télécopieur: (514) 844-6170

Québec, le 21 décembre 2005

Madame Anick Bérard
Centre de recherche
Hôpital Sainte-Justine
3175, côte Sainte-Catherine
Montréal (Québec) H3T 1C5

N/Réf. : 05 18 82 (05 03 12, 04 02 16)

Madame,

Tel que demandé, nous avons procédé à une nouvelle analyse de votre requête visant à obtenir de la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ) les nom, prénom et adresse complète de 10 000 sujets ayant été répertoriés dans le cadre de votre étude portant sur les déterminants d'utilisation et d'arrêt de médicaments durant la grossesse et l'impact que cela aura sur la mère et le nouveau-né.

Nous comprenons que ces renseignements sont nécessaires puisque l'analyse a démontré que certaines variables importantes dans ce genre d'étude n'étaient pas présentes dans les fichiers administratifs de la RAMQ et que vous deviez donc procéder à une nouvelle étape, laquelle consiste à transmettre un questionnaire par la poste à 10 000 sujets choisis parmi ceux déjà répertoriés.

Après avoir procédé à un nouvel examen de votre demande, nous vous autorisons à recevoir de la RAMQ les nom, prénom et adresse complète des 10 000 sujets pour lesquels vous transmettez à la RAMQ le numéro d'assurance maladie (NAM) brouillé reçu à la suite de l'autorisation initiale de la Commission d'accès à l'information (Commission).

Nous comprenons qu'afin de vous permettre de jumeler ces renseignements avec ceux reçus lors de la demande initiale, la RAMQ vous transmettra un fichier

comprenant les renseignements précédemment énumérés accompagnés du NAM brouillé.

À noter que cette autorisation, en plus de respecter les conditions énumérées dans notre lettre du 5 avril 2004, est également assortie des conditions suivantes que vous devez respecter :

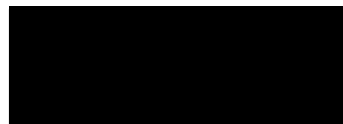
- vous devez détruire le jour de naissance de l'ensemble des sujets de votre étude, et ce, avant l'obtention des nouveaux renseignements de la RAMQ;
- vous devez confirmer cette destruction par écrit à la Commission;
- vous ne devez pas recueillir, concernant les 10 000 sujets, leur date de naissance complète ainsi que leur NAM;
- vous devez détruire les renseignements reçus de la RAMQ au plus tard le 21 décembre 2010.

Par ailleurs, nous vous informons que la Commission se réserve le droit de procéder à un audit afin de vérifier que les termes de la présente autorisation sont bien respectés.

Enfin, il est opportun de vous rappeler que la décision ultime de vous donner accès ou non aux renseignements nominatifs appartient toujours à l'organisme détenteur, en l'occurrence la RAMQ.

Veillez agréer, Madame, l'expression de nos sentiments les meilleurs.

Le directeur de l'analyse
et de l'évaluation par intérim,



Daniel Bourassa, avocat

DB/IG/lp

c.c. M. Normand Julien, RAMQ
M^{me} Joanne Gaumond, RAMQ



**Commission d'accès
à l'information
du Québec**

Siège social
575, rue St-Amable, bureau 1.10
Québec (Québec) G1R 2G4
Téléphone: (418) 528-7741
Télécopieur: (418) 529-3102

Bureau de Montréal
480, boul. St-Laurent, bureau 501
Montréal (Québec) H2Y 3Y7
Téléphone: (514) 873-4196
Télécopieur: (514) 844-6170

Québec, le 5 avril 2004

Madame Anick Bérard
Centre de recherche
Hôpital Sainte-Justine
3175, Côte Sainte-Catherine
Montréal (Québec) H3T 1C5

N/Réf. : 04 02 16

Madame,

Nous avons bien reçu votre demande d'autorisation d'obtenir, pour votre étude portant sur les déterminants d'utilisation et d'arrêt de médicaments durant la grossesse et l'impact que cela aura sur la mère et le nouveau-né, communication de renseignements nominatifs détenus par la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ) et le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS).

Après étude de cette demande et conformément à l'article 125 de la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels*, nous vous autorisons à recevoir du MSSS, de l'Institut de la statistique du Québec (ISQ) à titre de mandataire du MSSS et de la RAMQ les renseignements nominatifs suivants :

- **de la RAMQ**, pour chaque femme qui a eu au moins un code d'actes ou un diagnostic relié à la grossesse (liste à l'annexe 1) entre le 1^{er} janvier 1998 et le 31 décembre 2002 et qui a été couverte par la RAMQ pour ses médicaments pendant les 12 mois qui ont précédé la date du premier code d'actes ou diagnostic relié à la grossesse et pendant les 6 mois qui ont suivi cette date, ainsi que pour tous les bébés nés de ces

femmes entre le 1^{er} janvier 1998 et le 30 septembre 2003, les renseignements énumérés à l'annexe 2, et ce, pour la période entre le 1^{er} janvier 1997 et le 31 décembre 2003;

Pour les fins de la recherche, la Commission comprend que la RAMQ transférera au MSSS les numéros d'assurance maladie (NAM) non brouillés et brouillés des femmes identifiées au paragraphe précédent et de leurs nouveau-nés.

- **du MSSS**, à partir du fichier Med-Echo, pour les femmes et les nouveau-nés pour lesquels un NAM non brouillé et un NAM brouillé ont été communiqués par la RAMQ, les renseignements énumérés à l'annexe 3, et ce, pour la période entre le 1^{er} janvier 1997 et le 31 décembre 2003; seul le NAM brouillé sera transmis au chercheur;

Pour les fins de la présente recherche, la Commission comprend que la RAMQ transférera également au mandataire du MSSS, soit l'ISQ, les NAM brouillés des femmes identifiées au paragraphe précédent et de leurs nouveau-nés ainsi que le nom et le prénom de la mère, la date de naissance de la mère et la date de naissance des bébés.

- **de l'ISQ**, à titre de mandataire du MSSS, à partir du Registre des événements démographiques, pour les femmes et les nouveau-nés pour lesquels un NAM brouillé ainsi que le nom et le prénom de la mère, la date de naissance de la mère et la date de naissance des bébés ont été communiqués par la RAMQ, les renseignements énumérés à l'annexe 4, et ce, pour la période entre le 1^{er} janvier 1997 et le 31 décembre 2003; seul le NAM brouillé sera transmis au chercheur.

Cette autorisation est cependant assortie des conditions suivantes que vous devez respecter :

- vous devez assurer la confidentialité des renseignements nominatifs que vous recevrez;
- vous devez faire signer un engagement à la confidentialité aux membres de l'équipe de recherche qui n'ont pas signé le formulaire de demande

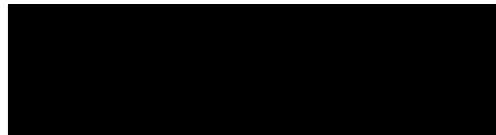
d'autorisation et à toute autre personne qui s'ajoutera, par la suite, à cette équipe;

- vous devez utiliser les renseignements reçus uniquement pour cette recherche particulière;
- dans vos rapports, vous ne devez pas publier un renseignement permettant d'identifier un individu;
- vous ne devez pas communiquer un renseignement reçu à d'autres personnes que celles qui sont autorisées à le recevoir dans le cadre de cette recherche;
- vous devez détruire tous les renseignements reçus, énumérés en annexe, pour lesquels l'autorisation de la Commission vous est accordée, au plus tard le 30 septembre 2010.

Enfin, il est opportun de vous rappeler que la décision ultime de vous communiquer ou non ces renseignements nominatifs appartient toujours aux organismes détenteurs, en l'occurrence la RAMQ et le MSSS.

Veuillez agréer, Madame, l'expression de nos sentiments les meilleurs.

Le directeur général,



Denis Morency

DM/LB/lp

p.j. (4)

c.c. M. André-Gaétan Corneau, RAMQ
M^{me} Brigitte Morin, RAMQ
M. Claude Lamarre, MSSS
M^{me} Louise Légaré, MSSS
M^{me} Louise Harvey, ISQ
M^{me} Line Beauchesne, ISQ

Annexe IV – Lettre d’approbation du comité d’éthique de la recherche du CHU Sainte-Justine

Le 2 décembre 2002

Docteure Anick Bérard
Centre de recherche
Étage A, bloc 7


OBJET : Projet de recherche intitulé : Predictors of new medication utilisation and medication termination during pregnancy : Effect on the mother and child.
Notre référence : protocole # 1740

Chère Docteure,

Les membres du Comité d’éthique de la recherche ont examiné votre projet cité en rubrique à leur réunion du 28 novembre dernier. Le projet est acceptable du point de vue scientifique et éthique. Il s’agit d’une étude de dossiers ne nécessitant aucun formulaire d’information et de consentement. Toutefois, les membres du Comité tiennent à obtenir la copie de l’autorisation de la Commission d’accès à l’information avant de pouvoir approuver le projet.

Nous aimerions vous lire à ce sujet avant le 15 février 2003.

Veuillez recevoir, Chère Docteure, l’expression de nos sentiments les meilleurs.


Jean-Marie Therrien, Ph.D., Éthicien
Président du Comité d’éthique de la recherche.

JMT/nb

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

Annexe V – Permissions pour l'inclusion et la reproduction des figures et des tableaux

Figure 1.

—— Original Message ——

From: "Gamaoun Rihab" [REDACTED]

To: [REDACTED]

Sent: Friday, May 11, 2012 8:37:54 AM

Subject: request permission to reproduce material

Pharmgkb

Stanford University

1501 California Avenue

Palo Alto, CA 94304

I would like to request permission to include two figures from 'PharmGKB summary: caffeine pathway' in my Master thesis entitled 'La Caféine durant la grossesse: les facteurs prédictifs de la consommation et le risque d'issues indésirables de grossesse' to be published by University of Montreal, Quebec, Canada, in 2012. The translated title of the thesis is : 'Caffeine intake during pregnancy: Predictors of use and risk of adverse pregnancy outcomes'.

Figure is available via Pharmgkb site from the link :

<http://www.pharmgkb.org/drug/PA448710#tabview=tab4&subtab=33>

Best regards,

Rihab Gamaoun
[REDACTED]

Dear Dr. Gamaoun,

You have our permission to reproduce the caffeine pathway image. Please cite the reference listed at the bottom of <http://www.pharmgkb.org/pathway/PA165884757>, and please acknowledge copyright to PharmGKB and that permission has been given by PharmGKB and Stanford University.

Thank you for checking with us!

Sincerely,

Joan Hebert
Scientific Curator
PharmGKB

Tableau 2 / Figure 3

5/10/12

Entente de licence ouverte de Statistique Canada



Statistique
Canada

Statistics
Canada

Canada

[Accueil](#) > [Avis importants](#) > [Avis de droit d'auteur](#)

Entente de licence ouverte de Statistique Canada

La présente entente est conclue entre Sa Majesté la Reine du chef du Canada, représentée par le ministre responsable de Statistique Canada (« Statistique Canada ») et vous (un particulier ou une personne morale que vous êtes autorisé à représenter).

Vous trouverez ci-après les conditions qui régissent votre utilisation de l'information. Votre utilisation de toute information indique que vous comprenez ces conditions et que vous acceptez d'être lié par celles-ci. Si vous n'acceptez pas ces conditions, il ne vous est pas permis d'utiliser l'information.

Statistique Canada peut modifier cette entente en tout temps, et ces modifications entreront en vigueur dès la publication de la version modifiée de l'entente dans le site Web de Statistique Canada. Votre utilisation de l'information sera régie par les conditions de l'entente en vigueur à la date et à l'heure où vous avez accédé à l'information.

Définitions

L'« information » comprend tout fichier de données, base de données, tableau, graphique, carte ou texte dont Statistique Canada est propriétaire ou concessionnaire de tous les droits de propriété intellectuelle et qui est mis à votre disposition conformément à la présente entente, moyennant des frais ou gratuitement, dans le site Web de Statistique Canada ou par d'autres moyens en vertu d'un contrat pour des biens ou des services.

Les « produits à valeur ajoutée » comprennent tous produits que vous avez élaborés en adaptant ou en intégrant l'information, en tout ou en partie, conformément aux conditions de la présente entente.

Octroi de licence

Sous réserve des conditions de la présente entente, Statistique Canada vous accorde une licence mondiale, libre de redevances et non exclusive vous permettant :

- d'utiliser, de reproduire, de publier, de diffuser gratuitement ou de vendre l'information;
- d'utiliser, de reproduire, de publier, de diffuser gratuitement ou de vendre les produits à valeur ajoutée;
- d'accorder des sous licences conférant une partie ou la totalité de ces droits, conformément aux conditions de cette entente.

Durant l'exécution de toute activité susmentionnée, vous devez :

- reproduire l'information avec exactitude;
- ne pas utiliser l'information d'une façon qui laisse croire que Statistique Canada vous appuie ou appuie l'utilisation que vous faites de l'information;
- ne pas présenter de manière inexacte l'information ou sa source;
- utiliser l'information d'une manière qui ne viole ni n'enfreint toute loi applicable;
- ne pas fusionner ni lier l'information à toute autre base de données pour tenter d'identifier une personne, une entreprise ou une organisation particulière;
- ne pas présenter l'information d'une façon donnant l'impression que vous auriez pu avoir reçu ou avoir eu accès à des renseignements détenus par Statistique Canada sur toute personne, entreprise ou organisation identifiable.

Droits de propriété intellectuelle

www.statcan.gc.ca/referencellicence-tra.html

1/3

Tableau 1 / Figure 2

5/10/12

Using Content From WRI.org



10 G Street NE Suite 800
Washington, DC 20002
<http://www.wri.org>

[Home](#) > [Publications](#) > [View all](#) > [Permissions & Licensing](#)

Read this post online at: <http://www.wri.org/publications/permissions>

Using Content From WRI.org



Except as noted below, all material on this site carries a [Creative Commons](#) license which permits non-commercial re-use of WRI content when proper attribution is provided. This means you are free to copy, display and distribute WRI's work, or include our content in derivative works, under the following conditions:

- **Attribution.** You must clearly attribute the work as indicated on the page in question, and provide a link back to the work on www.wri.org. For publications, working papers and other research, we strongly recommend that you provide links to the landing page(s) on www.wri.org, rather than distributing the PDF documents. Doing so ensures that people access the latest available information, in the event that the publication is revised or more research is published.
- **Non-commercial.** You may not use this work for commercial purposes without explicit prior permission from WRI.
- **No Derivatives.** You may not alter, transform, or build upon this work. For original data files published on this site under a Creative Commons license, you may use the data to produce your own charts or other data visualizations.

[Click here](#) for the full legal code of this Creative Commons license.

Some content on this site may carry additional copyright restrictions. WRI has made every effort to clearly label such content. Materials on other WRI-sponsored websites (e.g., URLs that do not begin with <http://www.wri.org>) are typically subject to separate copyright and use policies; check the particular website for details.

Publications. Many publications, particularly those in which other organizations share authorship, carry a more restrictive copyright owing to the policies of the other organizations. These publications are marked "All Rights Reserved." Please check the title pages of publications for specific copyright terms.

Photographs. Most of the photographs featured on this site and in publications have either been licensed under non-transferable terms, or have been acquired from photo sharing sites such as [Flickr](#) that have their own policies for public use. Unless indicated otherwise, the Creative Commons license described above does not apply to photographs and images used on this site.


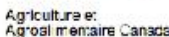

Charts, Graphs & Maps. Charts, graphs and maps frequently employ data from third parties. WRI cannot

www.wri.org/print/4468

1/2

Figure 4

11/05/12 Important Notices - Agriculture and Agri-Food Canada (AAFC)

 Agriculture and Agri-Food Canada  Agriculture et Agroalimentaire Canada 

Agriculture and Agri-Food Canada

Important Notices

Table of Contents

- [Official Languages Notice](#)
- [Copyright/Permission to Reproduce](#)
 - [Non-Commercial Reproduction](#)
 - [Commercial Reproduction](#)
 - [Third-Party Materials](#)
- [Privacy Notice](#)
- [Hyperlinking Notice](#)
 - [Criteria for Hyperlinking to and from Agriculture and Agri-Food Canada's Web Sites](#)
 - [General Parameters Governing Linking](#)
 - [Links from Agriculture and Agri-Food Canada's Web Sites](#)
 - [Links to Agriculture and Agri-Food Canada's Web Sites](#)

Official Languages Notice

Agriculture and Agri-Food Canada (AAFC) respects the *Official Languages Act* and the relevant Treasury Board policies, and is committed to ensuring all information and services on this site are available in both English and French (or in one language only if a unilingual office). However, visitors should be aware that some information from external sources that are not subject to the *Official Languages Act* are only provided as a convenience and are available only in the language in which they are provided.

Additionally, information and services that are provided on this site in languages other than English or French are only provided as a convenience to the visitor when available.

Copyright/Permission to Reproduce

Materials on this Web site were produced and/or compiled by Agriculture and Agri-Food Canada for the purpose of providing Canadians with direct access to information about the programs and services offered by the Government of Canada.

The material on this site is covered by the provisions of the *Copyright Act*, by Canadian laws, policies, regulations and international agreements. Such provisions serve to identify the information source and, in specific instances, to prohibit reproduction of materials without written permission.

Non-Commercial Reproduction

www4.agr.gc.ca/AAFC-AAC/display-afficher.do?id=11803557041308

1/5

Information on this Web site has been posted with the intent that it be readily available for personal or public non-commercial use and may be reproduced, in part or in whole, and by any means, without charge or further permission, unless otherwise specified.

Users are required to:

- Exercise due diligence in ensuring the accuracy of the materials reproduced;
- Indicate both the complete title of the materials reproduced, as well as the author organization; and
- Indicate that the reproduction is a copy of an official work that is published by the Government of Canada and that the reproduction has not been produced in affiliation with, or with the endorsement of the Government of Canada.

Unless otherwise specified, this authorization is also applicable to all published information regardless of its format.

Commercial Reproduction

Reproduction of multiple copies of materials on this site, in whole or in part, for the purposes of commercial redistribution is prohibited except with written permission from the Government of Canada's copyright administrator, Public Works and Government Services Canada (PWGSC). Through the permission granting process, PWGSC helps ensure individuals/organizations wishing to reproduce Government of Canada materials for commercial purposes have access to the most accurate, up-to-date versions. To obtain permission to reproduce materials on this site for commercial purposes, please visit [Applying for Copyright Clearance on Government of Canada Works](#).

Public Works and Government Services Canada
Publishing and Depository Services
350 Albert Street, 4th Floor
Ottawa, Ontario
K1A 0S5 Canada
copyright.droitdauteur@pwgsc.gc.ca

Third-Party Materials

Some of the materials and graphical elements found on Government of Canada Web sites are subject to copyrights held by other organizations. This is particularly true of sites that are jointly operated by a Government of Canada institution and an external organization as part of a collaborative arrangement. In such cases, some restrictions on the reproduction of materials or graphical elements may apply and it may be necessary to seek permission from the rights holder prior to reproducing the material.

To [obtain information concerning copyright ownership and restrictions on reproduction](#) on this site, please contact E-Communications at agr@agr.gc.ca

Privacy Notice

The Government of Canada is committed to providing visitors with Web sites that respect their privacy. This page summarizes the privacy policy and practices on Agriculture and Agri-Food Canada Web sites; you can also access [summaries of Privacy Impact Assessments](#) that Agriculture and Agri-Food Canada has completed to date from this page. Additionally, the Federal Privacy Commissioner's Web site provides a [summary list of your privacy rights](#).

- Agriculture and Agri-Food Canada Web sites do not automatically gather any specific personal information from you, such as your name, phone number or e-mail address. We would only obtain this type of information if you supply it voluntarily through channels such as email or Web forms.
- All personal information created, held or collected by this department is protected under the

Tableau 3

11/05/12

Important Notices - Health Canada



[Home](#)

About Health Canada

Important Notices

- [Copyright/Permission to Reproduce](#)
 - [Non-Commercial Reproduction](#)
 - [Commercial Reproduction](#)
 - [Third-party Materials](#)
 - [Reproduction of Government Symbols](#)
 - [Other Logos, Symbols and Images](#)
- [Disclaimers](#)
 - [Drug and Medical Device Recall - Legal Disclaimer Statement](#)
 - [MedEffect- Notice about Health Canada advisories](#)
- [External Hyperlinks](#)
- [Official Languages](#)
- [Privacy Notices](#)
- [Related Resources](#)
 - [Health Canada's Twitter Protocol](#)
 - [Health Canada's YouTube Protocol](#)

Copyright/Permission to Reproduce

The material on this website is covered by the provisions of the [Copyright Act](#), by Canadian laws, policies, regulations and international agreements. Such provisions serve to identify the information source and, in specific instances, to prohibit reproduction of materials without [copyright clearance](#).

Non-commercial Reproduction

Information on this website has been posted with the intent that it be readily available for personal or public non-commercial use and may be reproduced, in part or in whole, and by any means, without charge or further permission, unless otherwise specified.

Users are required to:

- Exercise due diligence in ensuring the accuracy of the materials reproduced;
- Indicate both the complete title of the materials reproduced, as well as the author organization; and
- Indicate that the reproduction is a copy of an official work that is published by the Government of Canada and that the reproduction has not been produced in affiliation with, or with the endorsement of the Government of Canada.

Unless otherwise specified, this authorization is also applicable to all published information regardless of its format.

Commercial Reproduction

Reproduction of multiple copies of materials on this website, in whole or in part, for the purposes of commercial redistribution is prohibited except with written permission from the Government of Canada's copyright administrator, Public Works and Government Services Canada. Through the permission granting process, Public Works and Government Services Canada helps ensure individuals/organizations wishing to reproduce Government of Canada materials for commercial purposes have access to the most accurate, up-to-date versions. To obtain permission to

www.hc-sc.gc.ca/home-accueil/important-eng.php#aa

1/5

Annexe VI – Accord des coauteurs pour l'inclusion des deux articles

ACCORD DES COAUTEURS D'UN ARTICLE INCLUS DANS UN MÉMOIRE DE MAÎTRISE OU UNE THÈSE DE DOCTORAT

Lorsqu'un étudiant n'est pas le seul auteur d'un article qu'il veut inclure dans son mémoire ou dans sa thèse, il doit obtenir l'accord de tous les coauteurs. De plus, le nom de tous les coauteurs doit apparaître dans le manuscrit pour chacun des articles. Enfin, une déclaration distincte doit être complétée et ce, également pour chacun des articles inclus dans le mémoire ou la thèse.

Pour toute information complémentaire, consultez le *Guide de présentation et d'évaluation des mémoires de maîtrise et des thèses de doctorat* dans la section Publications du site www.fesp.umontreal.ca.

1. Identification

Nom GAMAOUN	Prénom Rihab	Code permanent [REDACTED]
Grade Maîtrise	Programme Sciences Pharmaceutiques	

2. Description de l'article

Auteurs Gamaoun R, Sheehy O, Bérard A.	
Titre Caffeine intake during pregnancy and the risk of small for gestational age (SGA)	
État actuel de l'article <input type="checkbox"/> publié <input checked="" type="checkbox"/> soumis pour publication <input type="checkbox"/> en préparation	
Revue / journal *	
* Si l'article est en phase finale de préparation ou a été soumis pour publication, veuillez fournir tous les détails disponibles.	

3. Déclaration de tous les coauteurs autres que l'étudiant

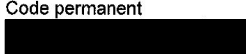
À titre de coauteur de l'article identifié ci-dessus, j'autorise : <u>Rihab Gamaoun</u>		
à inclure cet article dans <input checked="" type="checkbox"/> son mémoire de maîtrise <input type="checkbox"/> sa thèse de doctorat		
qui a pour titre <u>Caféine durant la grossesse : Les prédicteurs d'utilisation et le risque d'issues indésirables de grossesse</u>		
Odile Sheehy	[REDACTED]	16-05-2012
Coauteur	Signature	Date
Anick Bérard	[REDACTED]	16-05-2012
Coauteur	Signature	Date
Coauteur	Signature	Date
Coauteur	Signature	Date

**ACCORD DES COAUTEURS D'UN ARTICLE
INCLUS DANS UN MÉMOIRE DE MAÎTRISE OU UNE THÈSE DE DOCTORAT**

Lorsqu'un étudiant n'est pas le seul auteur d'un article qu'il veut inclure dans son mémoire ou dans sa thèse, il doit obtenir l'accord de tous les coauteurs. De plus, le nom de tous les coauteurs doit apparaître dans le manuscrit pour chacun des articles. Enfin, une déclaration distincte doit être complétée et ce, également pour chacun des articles inclus dans le mémoire ou la thèse.

Pour toute information complémentaire, consultez le *Guide de présentation et d'évaluation des mémoires de maîtrise et des thèses de doctorat* dans la section Publications du site www.fesp.umontreal.ca.

1. Identification



Nom GAMAOUN	Prénom Rihab	Code permanent 
Grade Maîtrise	Programme Sciences Pharmaceutiques	

2. Description de l'article

Auteurs Gamaoun R, Sheehy O, Bérard A.			
Titre Predictors Of Caffeine Intake During Pregnancy			
État actuel de l'article	<input type="checkbox"/> publié	<input type="checkbox"/> soumis pour publication	<input checked="" type="checkbox"/> en préparation
Revue / journal *			
<small>* Si l'article est en phase finale de préparation ou a été soumis pour publication, veuillez fournir tous les détails disponibles.</small>			

3. Déclaration de tous les coauteurs autres que l'étudiant


À titre de coauteur de l'article identifié ci-dessus, j'autorise : Rihab Gamaoun
à inclure cet article dans son mémoire de maîtrise sa thèse de doctorat
qui a pour titre Caféine durant la grossesse : Les prédicteurs d'utilisation et le risque d'issues indésirables de grossesse


Odile Sheehy		16-05-2012
Coauteur	Signature	Date
Anick Bérard		16-05-2012
Coauteur	Signature	Date
Coauteur	Signature	Date
Coauteur	Signature	Date



Annexe VII – Preuve de soumission d'article

12/04/12 ScholarOne Manuscripts

 **Pharmacoepidemiology and Drug Safety** [Edit Account](#) | [Instructions & Forms](#) | [Log Out](#) | [Get Help Now](#)

[Main Menu](#) → [Authoring Dashboard](#) → Submission Confirmation 

You are logged in as **Rihab Gamaoun**

Submission Confirmation



Thank you for submitting your manuscript to *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*.

Manuscript ID: PDS-12-0136


Title: Caffeine intake during pregnancy and the risk of newborns small for the gestational age (SGA)

Authors: Gamaoun, Rihab
Sheehy, Odle
Bérard, Anick

Date Submitted: 12-Apr-2012

 Print  Return to Dashboard

ScholarOne Manuscripts™ v4.8.1 (patent #7,257,767 and #7,263,655). © ScholarOne, Inc., 2012. All Rights Reserved. ScholarOne Manuscripts is a trademark of ScholarOne, Inc. ScholarOne is a registered trademark of ScholarOne, Inc.

 Follow ScholarOne on Twitter

[Terms and Conditions of Use](#) - [ScholarOne Privacy Policy](#) - [Get Help Now](#)

PDS-12-0136 successfully submitted

De : [REDACTED]

Envoyé : 12 avril 2012 20:05:33

À : [REDACTED]

12-Apr-2012

Dear Miss Gamaoun,

Your manuscript entitled "Caffeine intake during pregnancy and the risk of newborns small for the gestational age (SGA)" has been successfully submitted online and is presently being given full consideration for publication in *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*.

Your manuscript number is PDS-12-0136. Please mention this number in all future correspondence regarding this submission.

You can view the status of your manuscript at any time by checking your Author Center after logging into <http://mc.manuscriptcentral.com/pds> . If you have difficulty using this site, please click the 'Get Help Now' link at the top right corner of the site.

Thank you for submitting your manuscript to *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*.

Sincerely,

Pharmacoepidemiology and Drug Safety Editorial Office

CONTACT DETAILS:

Papers from The Americas: Sean Hennessy, PharmD, PhD - kinman@upenn.edu

Papers from Europe: Joerg Hasford, MD, PhD - [REDACTED]

Papers from Asia, Africa, Middle East, Oceania: Byung-Joo Park, MD, PhD - [REDACTED]

Annexe VIII – Autorisation de rédaction de mémoire par articles

Université 
de Montréal

Faculté de pharmacie

Le 21 février 2012

Madame Rihab Gamaoun
5151, chemin de la Côte-des-Neiges, app. 5
Montréal (Québec)
H3T 1X9

Code permanent : GAMR01518602
Programme : 270010, M.Sc. sciences pharmaceutiques
Dir. de recherche : Anick Bérard

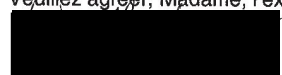
Objet : Autorisation de déposer votre mémoire de maîtrise sous forme d'articles

Madame,

Suite à votre demande, j'ai le plaisir de vous autoriser à présenter votre mémoire de maîtrise sous formes d'articles. Il est entendu que vous devrez vous soumettre aux conditions minimales de dépôt décrites dans le « Guide de présentation des mémoires de maîtrise et des thèses de doctorat », édition de mars 2001. Ce document est disponible sur le site de la FESP. Vous pouvez également vous le procurer à la Librairie de l'Université de Montréal.

Cependant, afin de respecter la loi canadienne sur les droits d'auteurs, vous devrez, au moment du dépôt de votre mémoire, remettre avec les formulaires de reproduction et de diffusion dûment complétés et signés, les déclarations écrites de tous les coauteurs des articles inclus dans votre mémoire autorisant la reproduction et la diffusion de votre mémoire de maîtrise.

Veillez agréer, Madame, l'expression de mes sentiments les meilleurs.


Daniel Lamontagne
Vice-doyen aux études
supérieures et à la recherche

c.c. Anick Bérard, directeur
Grades, FESP

C.P. 6128, succursale Centre-ville
Montréal QC H3C 3J7

Téléphone : 514 343-6422
Télécopieur : 514 343-2102

