

# Traitement de TDAH en grossesse: incompatibilité incontestable?



Maliha Jan Ali

R1 en médecine familiale

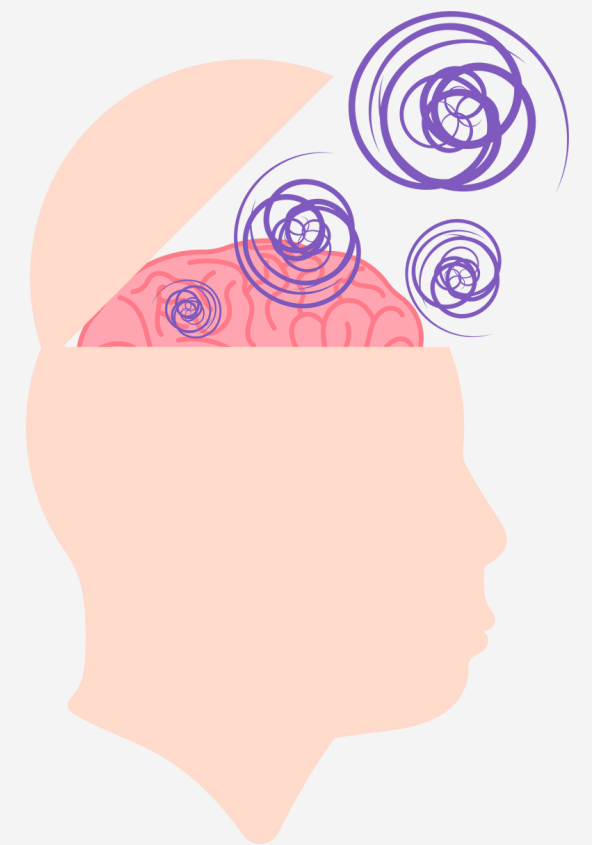
GMF Maisonneuve-Rosemont

JUIN 2023

# MISE EN CONTEXTE

## Trouble déficitaire de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDA/H)

- **Prévalence (Canada)**
  - 5-7% enfants et 4-6% adultes
- **Ligne de traitement**
  - Interventions psychosociales
  - Pharmacologique
    - **Psychostimulants**



# MISE EN CONTEXTE

## Et si je tombe enceinte, docteur?

- Nombre croissant de femmes en âge de procréer traitées avec psychostimulants
- Peu de données concernant effet sur santé du fœtus et nouveau-né
  - Pas de recommandation officielle
  - Approche conservatrice privilégiée?
- Pertinence clinique
  - Données récentes sur effets négatifs périnataux chez femmes non-traitées
  - Bris de fonctionnement maternel



P

Femmes enceintes atteintes de TDA/H

I

Prise de psychostimulants en prescription

C

Abstinence de psychostimulants

Q

Survenue d'effets négatifs périnataux



***La prise de psychostimulants chez les femmes enceintes atteintes de TDA/H est-elle liée à une survenue d'effets négatifs périnataux?***

# MÉTHODOLOGIE

## Recherche PubMed

- **Termes MESH:** «Pregnancy» *OR* (6 synonymes) AND «Attention Deficit and Disruptive Behaviour Disorders» *OR* (1 synonyme) AND «Amphetamines» *OR* (3 synonymes)

64 ARTICLES

Exclusion de 62 articles à la lecture du titre (non-pertinent/  
ne respecte pas critères d'inclusion)

+ 1 article repéré dans les références

3 ARTICLES

+ 2 articles avec complétion de la recherche avec  
mots libres «Pregnancy» AND «ADHD»

5 ARTICLES

### CRITÈRES D'INCLUSION

- Étude analytique
- Sujets humains
- Femmes enceintes
- Prise de psychostimulant en ordonnance durant grossesse
- Publication dans les derniers 10 ans

### CRITÈRES D'EXCLUSION

- Abus de psychostimulants
- Méta-analyse
- Revue systématique
- Revue de la littérature

# MÉTHODOLOGIE

## Recherche Cochrane Library

- **Termes: «Pregnancy» AND «ADHD»**
  - **71 articles obtenus**
    - **Aucun retenu à la lecture du titre car non-pertinents à la question clinique**



# ÉTUDES RETENUES

1

## Methylphenidate in Pregnancy: A Multicenter, Prospective, Comparative, Observational Study

Orna Diav-Citrin, MD; Svetlana Shechtman, PhD; Judy Arnon, PhD; Rebecka Wajnberg, MSc; Cornelia Borisch, MD; Evelin Beck, PhD; Jonathan Luke Richardson, BSc; Pina Bozzo, BSc; Irena Nulman, MD, PhD; and Asher Ornoy, MD

2

## Fifteen years' experience with methylphenidate for attention-deficit disorder during pregnancy: Effects on birth weight, Apgar score and congenital malformation rates

E.A. Damer<sup>a,\*</sup>, M.A. Edens<sup>b</sup>, M.L.M. van der Loos<sup>a</sup>, J. van Esenkbrink<sup>a</sup>, I. Bunkers<sup>a</sup>, E. N. van Roon<sup>c</sup>, P.G.J. ter Horst<sup>d</sup>

3

## Association Between Methylphenidate and Amphetamine Use in Pregnancy and Risk of Congenital Malformations A Cohort Study From the International Pregnancy Safety Study Consortium

Krista F. Huybrechts, MS, PhD; Gabriella Bröms, MD, PhD; Lotte Brix Christensen, MSc; Kristjana Einarsdóttir, PhD; Anders Engeland, MSc, PhD; Kari Furu, MScPharm, MPH, PhD; Mika Gissler, PhD; Sonia Hernandez-Diaz, MD, DrPH; Pär Karlsson, MSc; Øystein Karlstad, MScPharm, PhD; Helle Kieler, MD, PhD; Anna-Maria Lahesmaa-Korpinen, PhD; Helen Mogun, MS; Mette Nørgaard, MD, PhD; Johan Reutfors, MD, PhD; Henrik Toft Sørensen, DMSc, PhD; Helga Zoega, MA, PhD; Brian T. Bateman, MD, MSc

4

## Use of ADHD medication during pregnancy from 1999 to 2010: a Danish register-based study

Katia Buch Hærvig, Laust Hvas Mortensen, Anne Vinkel Hansen and Katrine Strandberg-Larsen\*

5

## The association between psychostimulant use in pregnancy and adverse maternal and neonatal outcomes: results from a distributed analysis in two similar jurisdictions

Ximena Camacho <sup>1,2\*</sup> Helga Zoega<sup>1,2,3</sup> Tara Gomes<sup>4,5,6</sup>  
Andrea L Schaffer <sup>1,2</sup> David Henry<sup>2,4,7</sup> Sallie-Anne Pearson<sup>1,2</sup>  
Simone Vigod <sup>4,8,9</sup> and Alys Havard<sup>1,2,10</sup>



# ÉTUDE 1

## Methylphenidate in Pregnancy: A Multicenter, Prospective, Comparative, Observational Study

*Diav-Citrin et al.*

<b>Devis</b>	Étude de cohorte observationnelle prospective
<b>Site et période</b>	4 centres - European Network of Teratology Information Services (Jérusalem, Berlin, NewCastle, Toronto) 1993-2013
<b>Population (N = 764)</b>	<b>Femmes enceintes de tous âges:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Ayant contacté un des 4 centres d'information sur la tératogénèse</li><li>• <u>Groupes</u><ul style="list-style-type: none"><li>○ N = 382: Exposition à la méthylphénidate pour raisons médicales durant l'organogénèse (4e-13e sem de gestation)</li><li>○ N = 382: Exposition à substances communes non-tératogènes</li></ul></li></ul> Groupe exposé matché avec ratio 1:1 pour âge maternel, AG et année de consultation
<b>Issues</b>	<b><u>Primaires</u></b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Malformations structurelles majeures chez nourrissons<ul style="list-style-type: none"><li>○ Inclut IVG pour anomalies détectées en prénatal</li></ul></li></ul> <b><u>Secondaires</u></b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Avortement spontané, prématurité, PN, complications périnatales</li></ul>



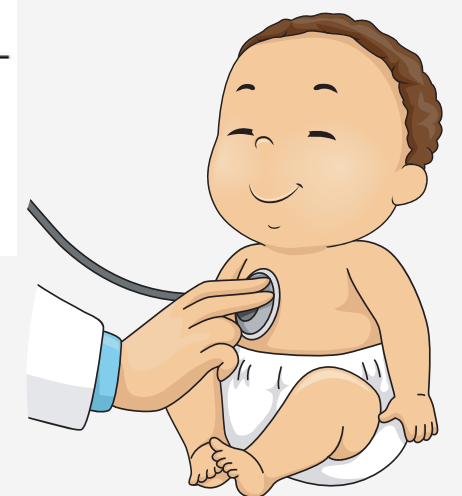
# ÉTUDE 1

## Methylphenidate in Pregnancy: A Multicenter, Prospective, Comparative, Observational Study

*Diav-Citrin et al.*

ISSUE	MÉTHYLPHÉNIDATE	EXPOSITION NON-TÉRATOGENÈ	p
<b>Avortement spontané</b>	<b>54/383 (14,1)</b>	<b>27/382 (7,1)</b>	<b>0,002</b>
<b>Anomalies structurelles majeures</b>	<b>10/309 (3,2)</b>	<b>13/358 (3,6)</b>	<b>0,780</b>
<b>Anomalies cardiovasculaires</b>	<b>2/247 (0,8)</b>	<b>3/358 (0,8)</b>	<b>0,970</b>
<b>Prématurité</b>	<b>26/293 (8,9)</b>	<b>23/343 (6,7)</b>	<b>0,307</b>
<b>Poids de naissance moyen (g)</b>	<b>3243</b>	<b>3200</b>	<b>0,733</b>
<b>Complications périnatales</b>	<b>13/55 (23,6)</b>	<b>48/355 (13,5)</b>	<b>0,050</b>

\*Adapté du tableau 2 de Diav-Citrin, Orna et al. "Methylphenidate in Pregnancy: A Multicenter, Prospective, Comparative, Observational Study." The Journal of clinical psychiatry vol. 77,9 (2016): 1176-1181. doi:10.4088/JCP.15m10083



# ÉTUDE 2

Fifteen years' experience with ethylphenidate for attention-deficit disorder during pregnancy: Effects on birthweight, Apgar score and congenital malformation rates

*Damer et al.*

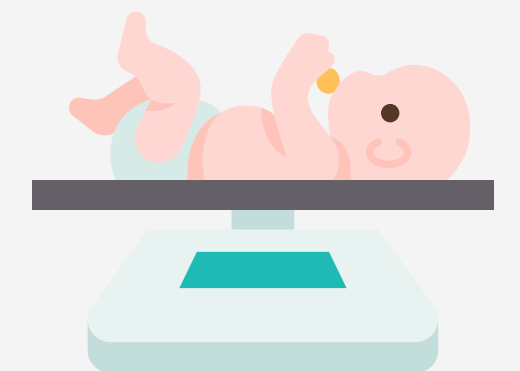
<b>Devis</b>	Étude de cohorte observationnelle rétrospective
<b>Site et période</b>	Isaiah Hospital, Pays-Bas Janvier 2005 - Juin 2020
<b>Population (N = 114)</b>	<b>Femmes enceintes de 18-42 ans, avec Dx confirmé de TDAH</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Suivies en clinique externe de psychiatrie-gynécologie</li><li>• Naissances <i>vivantes</i> seulement</li><li>• <u>Groupes</u><ul style="list-style-type: none"><li>○ N = 26: Continuation de méthylphénidate durant n'importe quel trimestre de grossesse</li><li>○ N = 88: Cessation de méthylphénidate durant grossesse</li></ul></li></ul>
<b>Issues</b>	<b><u>Primaires</u></b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Poids de naissance</li><li>• Score APGAR à 1 et 5 minutes</li></ul> <b><u>Secondaires</u></b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Malformations congénitales à l'échographie de 20 semaines</li></ul>

# ÉTUDE 2

Fifteen years' experience with methylphenidate for attention-deficit disorder during pregnancy: Effects on birthweight, Apgar score and congenital malformation rates

*Damer et al.*

Issue	Continuation MPD	Discontinuation MPD	p
Poids de naissance moyen (g)	3633,7 (SD ±443,7)	3409,3 (SD ±488,1)	<b>0,038</b> → <b>0,079</b> (non significatif) après ajustement pour taille maternelle
Poids de naissance moyen (percentile)	64,6 (±26,4)	54,4 (±27,9)	0,101
Score AGPAR moyen à 1 min	8,6 (±1,0)	8,2 (±1,7)	0,576
< 7	1 (3,8%)	10 (±11,8%)	0,453
≥ 7	25 (96,2%)	75 (88,2%)	
Score APGAR moyen (5 mins)	9,5 (±0,6)	9,5 (±1,3)	0,281
Malformations congénitales à 20 sem	1 (3,8%)	3 (±3,7%)	1,000



\*Adapté du tableau 2 de Damer, E A et al. "Fifteen years' experience with methylphenidate for attention-deficit disorder during pregnancy: Effects on birth weight, Apgar score and congenital malformation rates." General hospital psychiatry vol. 73 (2021): 9-15. doi:10.1016/j.genhosppsy.2021.09.003

# ÉTUDE 3

## Association between methylphenidate and amphetamine use in pregnancy and risk of congenital malformations

*Huybrechts et al.*

<b>Devis</b>	Étude de cohorte rétrospective
<b>Site et période</b>	2 cohortes: États-Unis et 5 pays nordiques (Danemark, Finlande, Islande, Norvège, Suède) Juillet 2015 - Mars 2017
<b>Population (N = 4,3M)</b>	<p>Femmes enceintes de 12-55 ans</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Cohorte É-U</b><ul style="list-style-type: none"><li>○ Couverture assurance par <i>Medicaid</i> de 3 mois avant DDM ad 1 mois PP</li></ul></li><li>• <b>Groupes</b><ul style="list-style-type: none"><li>○ Cohorte É-U (1,8M)<ul style="list-style-type: none"><li>▪ N = 7643 : Exposition aux psychostimulants en T1</li><li>▪ N = 1 797 938: Pas de prise de psychostimulants en T1</li></ul></li><li>○ Cohorte nordique (2,5M)<ul style="list-style-type: none"><li>▪ N = 1402: Exposition au méthylphénidate durant grossesse</li><li>▪ N = 2 560 059: Pas d'exposition au méthylphénidate durant grossesse</li></ul></li></ul></li></ul>
<b>Issues</b>	<p><u>Primaires</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Malformations congénitales majeures</li><li>• Malformations cardiaques</li></ul>

# ÉTUDE 3

Association between methylphenidate and amphetamine use in pregnancy and risk of congenital malformations

*Huybrechts et al.*

## Cohorte É-U

## Cohorte Nordique

	Méthylphénidate	Amphétamines	Méthylphénidate
<b>Toute malformation congénitale</b> RR (IC 95%)	<b>1,11 (0,91 – 1,35)</b>	<b>1,05 (0,93 – 1,19)</b>	<b>0,99 (0,74 – 1,32)</b>
<b>Malformations cardiovasculaires</b> RR (IC 95%)	<b>1,28 (0,94 – 1,74)</b>	<b>0,96 (0,78 – 1,19)</b>	<b>1,28 (0,83 – 1,97)</b>

\*Adapté des figures 1 et 2 de Huybrechts, Krista F et al. "Association Between Methylphenidate and Amphetamine Use in Pregnancy and Risk of Congenital Malformations: A Cohort Study From the International Pregnancy Safety Study Consortium." JAMA psychiatry vol. 75,2 (2018): 167-175. doi:10.1001/jamapsychiatry.2017.3644



# ÉTUDE 4

Use of ADHD medication during pregnancy from 1999-2010: a Danish register-based study

*Haervig et al.*

<b>Devis</b>	Étude de cohorte rétrospective
<b>Site et période</b>	Danemark Avril 1998 - Décembre 2010
<b>Population (N = 1M)</b>	Femmes enceintes de 14-47 ans <ul style="list-style-type: none"><li>• Naissances vivantes ou non-vivantes, AS ou IVG</li><li>• <u>Groupes</u><ul style="list-style-type: none"><li>○ N = 480: Exposition à psychostimulant de 28 jours avant DDM ad DDM</li><li>○ N = 1 054 014: Pas d'exposition aux psychostimulants durant grossesse</li></ul></li></ul>
<b>Issues</b>	<u>Primaires</u> <ul style="list-style-type: none"><li>• Avortement pour indication spéciale (&gt; 12 sem)</li><li>• Avortement spontané</li></ul> <u>Secondaires</u> <ul style="list-style-type: none"><li>• Malformations congénitales</li></ul>

# ÉTUDE 4

Use of ADHD medication during pregnancy from 1999-2010: a Danish register-based study  
*Haervig et al.*

Issue	N	N exposé aux psychostimulants	RC (IC 95%)
Avortement volontaire	166 018	235	4,70 (3,77 – 5,85)
Avortement pour indications spéciales	7 371	7	2,99 (1,34 – 6,67)
Avortement spontané	114 443	54	2,07 (1,51 – 2,84)
Malformations congénitales	41 241	3	0,48 (0,15 – 1,53)

\*Adapté du tableau 2 de Haervig, Katia Buch et al. "Use of ADHD medication during pregnancy from 1999 to 2010: a Danish register-based study." *Pharmacoepidemiology and drug safety* vol. 23,5 (2014): 526-33. doi:10.1002/pds.3600



# ÉTUDE 5

The association between psychostimulant use in pregnancy and adverse maternal and neonatal outcomes: results from a distributed analysis in two similar jurisdictions

*Camacho et al.*

<b>Devis</b>	Étude de cohorte rétrospective
<b>Site et période</b>	2 cohortes: Ontario, Canada et New South Wales, Australie Avril 2002 - Mars 2017
<b>Population (N = 1M)</b>	<b>Femmes enceintes de 16-50 ans avec grossesse unique</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Couverture assurance sociale</li><li>• <u>Groupes</u><ul style="list-style-type: none"><li>○ Cohorte Ontario (554m)<ul style="list-style-type: none"><li>▪ N = 1360: Exposition à psychostimulant entre T1 et T2</li><li>▪ N = 552 912: Pas d'exposition aux psychostimulants durant grossesse</li></ul></li><li>○ Cohorte New South Wales (139m)<ul style="list-style-type: none"><li>▪ N = 146: Exposition à psychostimulant entre T1 et T2</li><li>▪ N = 139 083: Pas d'exposition aux psychostimulants durant grossesse</li></ul></li></ul></li></ul>
<b>Issues</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Prééclampsie, décollement placentaire</li><li>• Prématurité (&lt; 37 sem), PPN</li><li>• Admission NICU</li></ul>

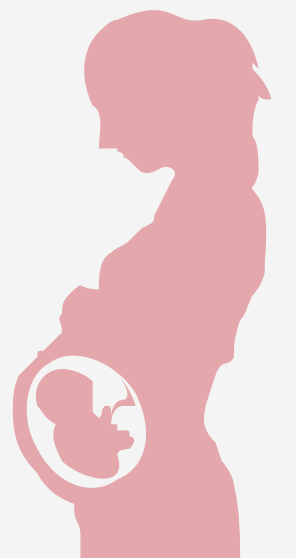
# ÉTUDE 5

The association between psychostimulant use in pregnancy and adverse maternal and neonatal outcomes: results from a distributed analysis in two similar jurisdictions

*Camacho et al.*

Issue	Cohorte	Exposé aux psychostimulants	Non-exposé	RC (IC 95%)
Prééclampsie	ON	46/1 358 (3,4%)	9 440/551 833 (1,7%)	<b>2,02 (1,42 – 2,88)</b>
	NSW	11/141 (7,8%)	4 750/107 495 (4,4%)	<b>1,50 (0,77 – 2,94)</b>
Détachement placentaire	ON	30/1 358 (2,2%)	6 533/551 833 (1,2%)	<b>1,24 (0,79 – 1,95)</b>
	NSW	<5/141	844/107 495 (0,8%)	<b>1,36 (0,33 – 5,58)</b>
Prématurité	ON	153/1 358 (11,3%)	36 336/551 833 (6,6%)	<b>1,25 (1,01 – 1,55)</b>
	NSW	18/141 (12,8%)	8 844/107 495 (8,2%)	<b>1,27 (0,77 – 2,11)</b>
Petit poids de naissance	ON	119/1 358 (8,8%)	28 988/551 722 (5,3%)	<b>1,12 (0,88 – 1,42)</b>
	NSW	19/141 (13,5%)	7 496/106 732 (7,0%)	<b>1,44 (0,87 – 2,36)</b>
Admission NICU	ON	304/1 358 (22,4%)	64 923/551 722 (11,8%)	<b>1,10 (0,93 – 1,29)</b>
	NSW	35/141 (24,8%)	18 916/106 732 (17,7%)	<b>1,10 (0,74 – 1,62)</b>

→ **1,10 (0,84 – 1,44)** (non significatif) après ajustement pour assurance sociale



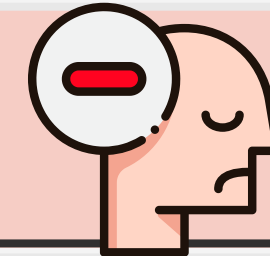
\*Adapté de la figure 2 de Camacho, Ximena et al. “The association between psychostimulant use in pregnancy and adverse maternal and neonatal outcomes: results from a distributed analysis in two similar jurisdictions.” International journal of epidemiology vol. 52,1 (2023): 190-202. doi:10.1093/ije/dyac180

	ISSUE	RÉSULTATS Comparaison entre groupe exposé et groupe non-exposé	Études
Travail et accouchement	Avortement spontané	<b>Possible risque ↑</b> (1) RR 1,98 (IC 95% : 1,23 – 3,20) (4) RC 2,07 (IC 95% : 1,51 – 2,84)	1, 4
	Prématurité	<b>Pas d'association significative</b>	1, 5
	PPN	<b>Pas d'association significative</b>	1, 2, 5
	Faible score APGAR	<b>Pas d'association significative</b>	2
Post-natal immédiat	Admission en USI néonatale	<b>Pas d'association significative</b>	5
Malformations congénitales	Malformation structurelle majeure	<b>Pas d'association significative</b>	1, 2, 3, 4
	Malformation cardiaque	<b>Possible risque ↑ avec prise de MPD</b> (3) RR 1,28 (IC 95% : 0,94 – 1,74)	3

# FORCES/LIMITES



- **Données objectives (bases de données, rapport médicaux)**
- **Ajustement pour quelques variables confondantes possibles**
- **Plupart des études ont grand échantillon**



- **Échantillons modestes ou N exposé significativement >> N total**
- **Hétérogénéité des groupes de comparaison**
  - **Facteurs de confusion multiples**
- **Biais d'information**
  - **Exposition basée sur renouvellement de prescription et non sur prise réelle**
  - **Naissances vivantes retenues seulement**
- **Absence de données et d'ajustement pour facteurs importants**
  - **ATCD personnel ou familial de malformations cardiaques**
  - **Usage de d'autres Rx ou drogues, alcool**
- **Disparité dans les doses et durées de prise de psychostimulants prises**
- **Peu de données sur autres types de psychostimulants ou type de capsule (courte ou longue action)**
- **Problème de validité externe**

# Maternal and neonatal outcomes after exposure to ADHD medication during pregnancy: A systematic review and meta-analysis

Hai-yin Jiang<sup>1</sup> | Xue Zhang<sup>1</sup> | Chun-ming Jiang<sup>2</sup> | Hai-bin Fu<sup>3</sup> 

	ISSUE	Exposés aux psychostimulants durant grossesse <i>vs</i> Non-exposés RR groupé (IC 95%)	Exposés aux psychostimulants <i>vs</i> Exposés avant ou après grossesse RR groupé (IC 95%)
Travail et accouchement	Avortement spontané	<b>1,89 (1,52 – 2,35)</b>	1,02 (0,58 – 1,81)
	Prématurité	1,05 (0,97 – 1,14)	1,47 (1,24 – 1,73)
	Petit poids de naissance	0,68 (0,13 – 3,65)	0,68 (0,08 – 5,72)
	Faible score APGAR	<b>1,33 (1 – 1,17)</b>	1,27 (0,93 – 1,74)
Post-natal immédiat	Admission en USI néonatale	<b>1,88 (1,7 – 2,08)</b>	<b>1,38 (1,23 – 1,54)</b>
Malformations congénitales	Malformation structurelle majeure	1,05 (0,96 – 1,16) MPD : 1,06 (0,91 – 1,25)	-
	Malformation cardiaque	1,08 (0,92 – 1,27) MPD : <b>1,27 (0,99 – 1,63)</b>	-

\*Adapté du tableau 2 de Jiang, Hai-Yin et al. "Maternal and neonatal outcomes after exposure to ADHD medication during pregnancy: A systematic review and meta-analysis." *Pharmacoepidemiology and drug safety* vol. 28,3 (2019): 288-295. doi:10.1002/pds.4716



# CONCLUSION

- **Peu d'études cliniques de qualité**
- **Résultats mitigés et méthodologies hétérogènes**
- **Études de plus grande envergure requises**



# IMPLICATION CLINIQUE

- Approche individualisée
- Risques/bénéfices





# RÉFÉRENCES

- 1) CADDAC. "About ADHD." <https://caddac.ca/about-adhd/>. Visité le 12 avril 2023.
- 2) Baker AS, Wales R, Noe O, et al. The course of ADHD during pregnancy. *J Atten Disord* 2020; Dec 11. doi: 10.1177/1087054720975864.
- 3) Diav-Citrin, Orna et al. "Methylphenidate in Pregnancy: A Multicenter, Prospective, Comparative, Observational Study." *The Journal of clinical psychiatry* vol. 77,9 (2016): 1176-1181. doi:10.4088/JCP.15m10083
- 4) Damer, E A et al. "Fifteen years' experience with methylphenidate for attention-deficit disorder during pregnancy: Effects on birth weight, Apgar score and congenital malformation rates." *General hospital psychiatry* vol. 73 (2021): 9-15. doi:10.1016/j.genhosppsy.2021.09.003
- 5) Huybrechts, Krista F et al. "Association Between Methylphenidate and Amphetamine Use in Pregnancy and Risk of Congenital Malformations: A Cohort Study From the International Pregnancy Safety Study Consortium." *JAMA psychiatry* vol. 75,2 (2018): 167-175. doi:10.1001/jamapsychiatry.2017.3644
- 6) Haervig, Katia Buch et al. "Use of ADHD medication during pregnancy from 1999 to 2010: a Danish register-based study." *Pharmacoepidemiology and drug safety* vol. 23,5 (2014): 526-33. doi:10.1002/pds.3600
- 7) Camacho, Ximena et al. "The association between psychostimulant use in pregnancy and adverse maternal and neonatal outcomes: results from a distributed analysis in two similar jurisdictions." *International journal of epidemiology* vol. 52,1 (2023): 190-202. doi:10.1093/ije/dyac180
- 8) Jiang, Hai-Yin et al. "Maternal and neonatal outcomes after exposure to ADHD medication during pregnancy: A systematic review and meta-analysis." *Pharmacoepidemiology and drug safety* vol. 28,3 (2019): 288-295. doi:10.1002/pds.4716