

Faculté de pharmacie

Université   
de Montréal

Jessica Gorgui

# SOUTENANCE DE THÈSE

Mercredi 24 mai 2023

À 10h

Pavillon Jean-Coutu

Salle S1-139

**Les méthodes de procréation médicale assistées et les risques adverses périnataux :  
L'impact du programme de remboursement universel du Québec.**

## JURY DE THÈSE

**Présidente-rapporteuse : Alice Dragomir**

**Examineur externe : Marc Beltempo**

**Membre du jury : Elias Dahdouh**

**Directrice : Anick Bérard**

**Représentant des ESP: À venir**

## Résumé

L'infertilité affecte 11-15 % des Canadiennes et 8-20 % des couples ont de la difficulté à concevoir spontanément. Par conséquent, le recours à la procréation médicalement assistée (PMA) ne cesse d'augmenter, cependant la controverse demeure quant à ses risques sur la santé maternelle et celle des enfants. La PMA comprend les techniques de procréation assistée (TRA) (fécondation in vitro [FIV], insémination intra-utérine [IIU]) et les stimulateurs ovariens (SO), avec plus de 5 millions d'enfants issu d'une FIV au monde. La PMA a précédemment été associée à un risque accru d'issues adverses de grossesse incluant l'hypertension gestationnelle, les saignements utérins ainsi que les issues adverses affectant la santé de l'enfant, notamment les grossesses multiples, la prématurité, et le faible poids à la naissance sur lesquelles nous allons nous concentrer dans cette thèse de doctorat. Entre 05/08/2010-15/11/2015, le Québec fut la 1ère province Canadienne à financer un programme de remboursement universel pour la PMA, visant à augmenter le taux de natalité au Québec et réduire les grossesses multiples et leurs dépenses de santé associées en implémentant le transfert d'embryon unique. Le programme a été interrompu en 2015 dû aux dépenses de santé plus élevées que prévu. Nous avons identifié plusieurs lacunes de connaissances, que nous avons cherché à combler dans ce programme doctoral. Premièrement, aucun registre n'a été mis en place pour évaluer l'impact du programme sur les mères et les enfants. Deuxièmement, les études se concentrent sur les TRA ou combinent toutes les méthodes non-FIV, ce qui a des implications cliniques limitées. Les SO sont sous-analysées mais ont des implications cliniques importantes car ils constituent un traitement de première ligne pour l'infertilité. Enfin, les grossesses singleton sont moins évaluées alors qu'il est devenu évident qu'elles comportent des risques périnataux cliniquement importants.

Cette thèse de doctorat est composée d'une revue de la littérature publiée et de trois études épidémiologiques effectuées dans la Cohorte des Grossesses du Québec (CQG). L'étude 1 quantifie les variations des tendances trimestrielles des issues obstétricales et périnatales 5 ans avant et pendant le programme québécois, et quantifie le risque de multiplicité associé au programme et à la PMA dans l'ensemble et par sous-types (SO seuls, TRA seuls, SO/TRA combinés) pendant ses années actives. Nous avons aussi étudié le rôle des grossesses multiples comme modificateur d'effet dans l'association entre la PMA et la prématurité. Entre 2005-2015, nous avons observé une augmentation de la prévalence de multiplicité par un facteur de 10. Les grossesses multiples ont augmenté significativement pendant le programme (rapport de cotes ajusté [RCa] 6,09, intervalle de confiance à 95 % [IC95%] 5,23-7,09) par rapport aux 5 ans avant. La PMA a significativement augmenté le risque de multiplicité (RCa 4,65, IC95% 3,84-5,62) par rapport à la conception spontanée. Les SO seuls augmentaient le plus le risque de multiplicité (RCa 6,28, IC95 % 4,56-8,64) par rapport à la conception spontanée. L'étude 2 quantifie le risque de prématurité associé à la PMA dans l'ensemble et par sous-type parmi les grossesses singleton survenues pendant le programme et dans une cohorte restreinte de grossesses PMA pour évaluer l'impact d'un biais d'indication (l'infertilité ou la sous-fertilité) potentiel. La PMA dans l'ensemble (RCa 1,46, IC95 % 1,25-1,72) et par sous-types : OS seul (RCa 1,47, IC95% 1,04-2,07), TRA seul (RCa 1,76,

IC95% 1,01-3,06) et SO/TRA combinés (RCa 1,43, IC95% 1,19-1,73) étaient associées à un risque accru de prématurité par rapport à la conception spontanée. Enfin, l'étude 3 quantifie le risque de naître petit/très petit pour l'âge gestationnel associé à la PMA dans l'ensemble et par sous-types. Connaissant l'association PMA/prématurité, nous avons aussi évalué le rôle de la prématurité comme modificateur d'effet dans l'association entre PMA et le fait de naître petit ou très petit pour l'âge gestationnel. Bien qu'aucune association n'ait été observée entre la PMA et le fait de naître petit ou très petit pour l'âge gestationnel, la PMA était associée à un risque accru de naître petit ou très petit pour l'âge gestationnel (RCa 1,69, IC95 % 1,08-2,66) chez les prématurés spécifiquement.

Nos résultats démontrent une augmentation significative des grossesses multiples pendant le programme, au-delà des seuils visés. Les SO seuls augmentent particulièrement les grossesses multiples, une technique de PMA ne pouvant être contrôlée par le transfert d'embryon unique. La PMA augmente le risque de prématurité, en particulier chez les singletons. Nos résultats confirment en outre qu'elle augmente également le risque de naître petit pour l'âge gestationnel, en particulier chez les singletons prématurés.

Mots-clés : Procréation médicalement assistée, stimulants ovariens, fertilisation in vitro, prélèvement d'ovocytes, insémination intra-utérine, prématurité, petit poids à la naissance, multiplicité, programme de remboursement universel du Québec.