



Faculté de pharmacie

Université 
de Montréal

Sonia Chaabane

SOUTENANCE DE THÈSE

**Mardi, 16 juin 2020
à 9h30**

Via la plateforme Zoom

Utilisation de la reproduction médicalement assistée, les grossesses multiples et les malformations congénitales majeures

JURY DE THÈSE

Présidente-rapporteuse : Sylvie Perreault

Directrice : Anick Bérard

Membre du jury : Lucie Blais

Examineur externe : Marc Beltempo

Représentant de la vice-rectrice adjointe des

ESP : À venir

Résumé

L'infertilité touche un nombre grandissant de couples à travers le monde et environ 11 à 15 % des couples au Canada. Les modalités de la procréation médicalement assistée (PMA) incluent la stimulation ovarienne (SO), l'insémination intra-utérine (IIU) et les techniques de la reproduction assistée (TRA) telles que la fécondation in vitro (FIV) et les procédures qui lui sont liées. Les grossesses multiples sont parmi les effets indésirables les plus communs de l'utilisation des TRA. Toutefois, il n'y a pas de consensus sur l'ampleur de l'augmentation du risque de grossesses multiples associé à l'utilisation de chacune des modalités de la PMA. De plus, il n'est pas clair si les traitements moins invasifs, comme la SO utilisée seule et l'IIU, sont associés à un risque élevé de MCM comparativement à une conception spontanée et si l'utilisation de la PMA ou un type en particulier de ces traitements est associé à une augmentation du risque de malformations d'un ou plusieurs systèmes d'organes. Un projet de recherche en trois volets a été développé afin de répondre à ces questions. Dans un premier volet, une cohorte de naissances vivantes entre 2006 et 2008 au Québec a été assemblée par un jumelage des bases de données de la Régie de l'assurance maladie du Québec, de MED-ÉCHO et des données d'un questionnaire auto-administré afin de quantifier le risque de naissances multiples associé à l'utilisation des différentes modalités de la PMA. La population à l'étude était composée de 1407 cas de naissances multiples et 3580 naissances simples (contrôles). Comparativement à une conception spontanée, le recours à la SO seule ou avec l'IIU était associé à une augmentation du risque de naissances multiples (ORajusté, 4,5; IC à 95%, 3,2-6,4 et ORajusté, 9,32; IC à 95%, 5,60-15,50, respectivement). Il en a été de même pour ce qui de l'utilisation des TRA plus invasives (ORajusté, 31,00; IC à 95%, 17,99-53,40). L'utilisation des TRA plus invasives a aussi été associée à une augmentation du risque de naissances multiples. Parmi les 465 utilisatrices de la PMA et lorsque comparées à l'utilisation de la SO seule, les femmes ayant fait appel à une IIU accompagnée d'une SO ou ayant utilisé une TRA avaient un risque accru d'avoir des naissances multiples (ORajusté, 1,98; IC à 95%, 1,12-3,49; ORajusté, 6,81; IC à 95%, 3,72-12,49), respectivement. Dans un deuxième volet, une analyse cas-témoin a été conduite dans la cohorte des naissances vivantes formée dans le premier volet afin de quantifier le risque de MCM associés à l'utilisation des différentes modalités de la PMA. Parmi les 5021 naissances incluses, 825 cas de MCM et 4196 témoins sans aucune malformation congénitale ont été identifiés. Comparée à une conception spontanée, l'utilisation des TRA a été associée à une augmentation du risque des malformations du système urogénitale (ORajusté, 3,11; IC 95%, 1,33 – 7,27) et l'utilisation de l'IIU a été associée à un risque accru des malformations du système musculosquelettique (ORajusté, 2,02; IC 95%, 1,10 – 3,71). Parmi les 471 utilisatrices de PMA, l'utilisation des TRA a été associée à une augmentation du risque des malformations du système urogénitale (ORajusté, 7,18; IC 95%, 1,59 – 32,53) par rapport à l'utilisation de la SO seule. Dans un troisième volet, une revue systématique et une méta-analyse ont été réalisées. Une recherche exhaustive de la littérature publiés dans PubMed/Medline, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials, et Popline a été effectuée. Les résultats ont suggéré que l'utilisation de tout type de SO seule était associée à un risque accru de grossesses multiples par rapport à une conception spontanée (RRcombiné, 8,80; IC à 95% 5,09-15,20; 9 études). Des augmentations similaires du risque de grossesses multiples ont été observées suite à l'utilisation du citrate de clomifène seul. Par rapport à une conception spontanée, l'utilisation de l'IIU avec ou sans la SO a été associée à une augmentation du risque de grossesses multiples (RRcombiné, 9,73; IC à 95% 7,52 -12,60; 6 études). Par rapport à une conception spontanée, l'utilisation de la SO seule a été associée à un risque accru de tout type de MCM (RRcombiné, 1,18; IC à 95% 1,03 – 1,36; 11 études), de malformations du système musculosquelettique (RRcombiné, 1,48; IC à 95% 1,21 – 1,81; 7 études), et de malformations du système nerveux (RRcombiné, 1,73; IC à 95% 1,15 – 2,61; 6 études). Par rapport à une conception spontanée, l'utilisation de l'IIU a été associée à une augmentation du risque de tout type de MCM (RRcombiné, 1,23; IC à 95% 1,10 – 1,37; 10 études), de malformations urogénitales (RRcombiné, 1,52; IC à 95% 1,04 – 2,22; 7 études), et de malformations musculosquelettiques (RRcombiné, 1,54; IC à 95% 1,20 - 1,98; 7 études). Bien que le risque de grossesses multiples associées aux TRA puisse être contrôlé par le transfert d'un embryon unique, une attention particulière devrait être accordée au risque de grossesses multiples associé à l'utilisation des traitements n'impliquant pas un transfert d'embryons. L'augmentation du risque de MCM touchant certains systèmes d'organe associés à l'utilisation des traitements de l'infertilité moins invasifs, comme la SO et l'IIU, met en évidence l'importance de l'encadrement et du suivi des utilisatrices de ces traitements. Ces résultats sont un ajout majeur aux évidences permettant aux décideurs en matière de santé, aux cliniciens et aux utilisateurs des traitements de la PMA de prendre des décisions thérapeutiques basées sur une meilleure connaissance des risques et les bénéfices. D'autres études observationnelles, ayant pour objectif principale l'évaluation du risque de grossesses multiples suivant l'utilisation de protocoles spécifiques pour la SO ou de malformations congénitales touchant le système respiratoire, digestif, ou cardiovasculaire et utilisant des méthodologies normalisées dans de plus grandes populations cliniquement mieux définies sont nécessaires.

Publications durant le doctorat

Chaabane S, Sheehy O, Monnier P, et al. Ovarian Stimulators, Intrauterine Insemination, and Assisted Reproductive Technologies Use and the Risk of Major Congenital Malformations-The AtRISK Study. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol*. 2016;107(3):136-147.

Chaabane S, Sheehy O, Monnier P, et al. Association between ovarian stimulators with or without intrauterine insemination, and assisted reproductive technologies on multiple births. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;213(4):511.e511-511.e514.

Chaabane S, Sheehy O, Monnier P, et al. Ovarian Stimulation, Intrauterine Insemination, Multiple Pregnancy and Major Congenital Malformations: A Systematic Review and Meta-Analysis- The ART_Rev Study. *Curr Drug Saf*. 2016;11(3):222-261.

Chaabane S, Bérard A. Epidemiology of major congenital malformations with specific focus on teratogens. *Current Drug Safety*. 2013 Apr; 8(2):128-40.

Berard A, Iessa N, Chaabane S, Muanda FT, Boukhris T, Zhao JP. The risk of major cardiac malformations associated with paroxetine use during the first trimester of pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol*. 2016;81(4):589-604.

Berard A, **Chaabane S**, Muanda FT, Boukhris T, Zhao J. Paroxetine use during pregnancy and the risk of cardiac defects. *Br J Clin Pharmacol*. 2016;82(2):566-567.

Muanda FT, **Chaabane S**, Boukhris T, et al. Antimalarial drugs for preventing malaria during pregnancy and the risk of low birth weight: a systematic review and meta-analysis of randomized and quasi-randomized trials. *BMC Med*. 2015; 13:193.

Bérard A, **Chaabane S**, Boukhris T. Antidepressant use in pregnancy and the risk of cardiac defects: letter to the editor. *N Engl J Med*. 2014 Sep 18; 371 (12):1167-8.