



Sherif Eltonsy

« Comparative safety of asthma treatment regimens during pregnancy and related methodological aspects »

Vendredi, 21 octobre 2016

À 13h30 – Salle S1-125

Pavillon Jean-Coutu

Jury de thèse

Président-rapporteur : David Williamson

Directeur : Lucie Blais

Membre du jury : Jean Lachaine

Examineur externe : Laurent Azoulay

Représentant du doyen de la FESP : À déterminer

Résumé

L'asthme est l'une des maladies chroniques les plus fréquentes durant la grossesse, affectant environ 4% à 12% des femmes enceintes et ayant une prévalence qui a augmenté au cours des dernières décennies. Plusieurs études ont identifié l'asthme comme un facteur de risque pour plusieurs enjeux de santé défavorables chez le fœtus et la mère. Les lignes directrices de traitement recommandent l'utilisation de médicaments antiasthmatiques pendant la grossesse afin de contrôler l'asthme et d'éviter les problèmes de santé maternels et fœtaux. L'évaluation de la littérature sur l'utilisation maternelle de médicaments antiasthmatiques et le risque de malformations congénitales majeures a relevé plusieurs études sur l'innocuité des bêta2-agonistes inhalés à courte durée d'action (BACA) et des corticostéroïdes inhalés (CSI) pendant la grossesse, mais peu de données sur les bêta2-agonistes à longue durée d'action (BALA) ainsi que sur les thérapies combinées (BALA-CSI). Un programme de recherche en trois volets a été développé pour combler ces lacunes. Dans le premier volet, nous avons entrepris une revue systématique de la littérature sur l'impact de l'utilisation de BACA et de BALA pendant la grossesse sur le risque de différents problèmes périnataux. Vingt et une études originales ont été identifiées. Quatre études ont rapporté une augmentation significative du risque de malformations congénitales avec BACA, une étude a rapporté une augmentation significative du risque de malformations congénitales avec BALA et quatre études ont rapporté un risque significatif accru de malformations congénitales avec bêta2-agonistes (BACA et/ou BALA). Toutefois, aucun risque majeur n'a été trouvé pour les autres complications périnatales. Fait important, la plupart des études récupérées ont subi plusieurs limitations méthodologiques, y compris l'utilisation des femmes non-asthmatiques comme groupe de référence et la faible puissance statistique. De plus, les résultats qui en découlent doivent être interprétés avec prudence. Dans le deuxième volet, nous avons utilisé la base de données *Québec Asthma and Pregnancy Database* qui comprend toutes les grossesses de femmes asthmatiques et un échantillon aléatoire de femmes non-asthmatiques ayant accouchées entre 1990 et 2010 pour effectuer deux études. La première était une étude comparant la prévalence des malformations congénitales majeures entre les femmes enceintes asthmatiques traitées avec une combinaison de BALA-CSI et celles traitées avec une dose plus élevée de CSI en monothérapie. Dans une sous-cohorte, il y avait 643 femmes qui utilisaient un BALA plus CSI à dose faible et 305 qui ont utilisé une dose moyenne de CSI ; l'autre sous-cohorte comprenait 198 utilisatrices de BALA plus CSI à dose moyenne et 156 utilisatrices de CSI à dose élevée. La prévalence de malformations majeures a été 6,9% et 7,2%, respectivement. Le risque de malformations congénitales majeures était similaire entre ces deux groupes de femmes avec un odds ratio ajusté (OR) de 1,1 (IC 95%: 0,6-1,9) pour les femmes souffrant d'asthme modéré et un OR ajusté de 1,2 (IC 95%: 0,5-2,7) pour les femmes souffrant d'asthme sévère. La seconde était une étude méthodologique visant à étudier l'impact de six différentes définitions opérationnelles de malformations congénitales qui varient selon la source des données et la méthode de classification sur l'estimation de la prévalence des malformations et de l'association entre l'asthme maternel et les malformations majeures. Sur 467,946 grossesses, 12,3% étaient de femmes enceintes souffrant d'asthme actif. Nous avons démontré que la source des données et la méthode de classification ont eu un impact considérable sur la prévalence des malformations congénitales majeures (augmentation entre 10,0% et 50,4%), alors qu'elles ont eu peu d'influence sur l'association entre l'asthme maternel et les malformations congénitales. Dans le troisième volet du programme de recherche, nous avons développé une procédure systématique pour la classification des médicaments utilisés au cours du premier trimestre de grossesse en agents tératogènes et potentiellement tératogènes dans un contexte de recherche. Nous avons développé une procédure systématique qui s'actualise facilement, avec des composantes objectives dans la plupart de ses processus. Nous avons établi une liste comprenant 91 médicaments tératogènes, et une autre liste comprenant 81 médicaments potentiellement tératogènes. Les résultats présentés dans cette thèse ont fourni des données importantes sur l'innocuité des traitements de l'asthme pendant la grossesse, aidant les cliniciens et les femmes enceintes à choisir un traitement pharmacologique sécuritaire pour maintenir l'asthme sous contrôle. De plus, les données présentées dans cette thèse sur la minimisation du biais d'indication, les définitions opérationnelles de malformations congénitales et l'identification des médicaments tératogènes pourront aisément être utilisées par les chercheurs en pharmacoépidémiologie, en tératologie et en épidémiologie périnatale.

Mots-clés : asthme, grossesse, bêta₂-agonistes, corticostéroïdes, malformations congénitales, tératogènes.

Publications durant le doctorat

Eltonsy S, Blais L. Asthma during pregnancy and congenital malformations: the challenging task of separating the medication effect from asthma itself. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2016 May; Volume 137, Issue 5, May 2016, Pages 1623-1624, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2015.11.049>.

Eltonsy S, Martin B, Ferreira E, Blais L. Systematic Procedure for the Classification of Proven and Potential Teratogens for use in Research. *Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology*, 2016, 106: 285–297, doi: 10.1002/bdra.23491, <http://dx.doi.org/10.1002/bdra.23491>.

Eltonsy S, Forget A, Blais L. The impact of different case ascertainment definitions on the prevalence of major congenital malformations and their association with asthma during pregnancy. *Maternal and Child Health Journal*, 2016, [Epub ahead of print] doi:10.1007/s10995-016-2147-1. <http://link.springer.com/article/10.1007/s10995-016-2147-1>.

Eltonsy S, Forget A, Beauchesne MF, Blais L. Risk of congenital malformations for asthmatic pregnant women using a long-acting β 2-agonist and inhaled corticosteroid combination versus higher-dose inhaled corticosteroid monotherapy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. January 2015, Volume 135, Issue 1, Pages 123–130.e2. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2014.07.051>.

Eltonsy S, Kettani FZ, Blais L. Beta₂-agonists Use during Pregnancy and Perinatal Outcomes: a Systematic Review. *Respiratory Medicine Journal*, 2014 Jan;108(1):9-33. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2013.07.009>.

Eltonsy S, Tannenbaum, C. and Blais, L. Comment on “Association Between the Part D Coverage Gap and Adverse Health Outcomes”. *Journal of the American Geriatrics Society*, Volume 61: 847–848., Issue 5, May 2013 doi: 10.1111/jgs.12237. <http://dx.doi.org/10.1111/jgs.12237>.