

Université de Montréal

**Utilisation des anti-infectieux chez la femme enceinte et issues indésirables de grossesse
(Avortement spontané, malformations congénitales et faible poids à la naissance)**

Par

FLORY TSOBO MUANDA

Faculté de pharmacie

**Thèse présentée à la Faculté des études supérieures et postdoctorales en vue
De l'obtention du grade de Philosophiae Doctor (Ph. D) en
Sciences pharmaceutiques, option Médicaments et santé des populations**

Août 2017

© Flory TSOBO MUANDA, 2017

Résumé

Les infections en général sont très fréquentes durant la grossesse. A titre exemple, la prévalence des infections urinaires gravidiques se situe entre 2 à 10 %. Une femme enceinte ayant une bactériurie asymptomatique présente 20 à 30 fois plus de risque de développer une pyélonéphrite, 50% plus de risque d'avoir un bébé ayant un faible poids à la naissance et deux fois plus de risque d'avoir un bébé prématuré. Il est donc indispensable de traiter les infections maternelles gravidiques. Bien que les antibiotiques soient parmi les médicaments les plus utilisés pendant la grossesse (20 à 49%), les évidences concernant leur innocuité demeurent limitées. Par conséquent, le choix des antibiotiques qui devraient être prescrits au premier trimestre de la grossesse s'avère parfois difficile à cause du fait que l'organogenèse se produit durant cette période de la gestation. Nous nous sommes donc intéressés à évaluer le risque d'avortement spontané et de malformations congénitales majeures associé à l'utilisation des antibiotiques chez la femme enceinte.

On estime que 8 à 14% des cas de faible poids à la naissance dans les régions impaludées seraient dus à la malaria. Étant donné le rôle croissant de certains antibiotiques, notamment l'azithromycine et la combinaison sulfaméthoxazole-triméthoprimine, dans le traitement préventif de la malaria durant la grossesse, nous avons donc aussi étudié l'association entre l'utilisation des antipaludiques y compris le recours à ces antibiotiques et la survenue de petit poids à la naissance dans les régions touchées par la malaria.

Un devis cas-témoin niché à l'intérieur de la CGQ a été utilisé pour évaluer le risque d'avortement spontané associé à l'utilisation des antibiotiques. En revanche, pour établir le lien avec le risque de malformations congénitales majeures, nous avons eu recours à un devis de

cohorte. Pour synthétiser les données sur l'efficacité des antipaludiques utilisés pour la prévention de la malaria gestationnelle, une méta-analyse a été réalisée.

Les résultats démontrent que l'utilisation de l'amoxicilline, des céphalosporines ainsi que de la nitrofurantoïne en début de grossesse n'est pas associée à une augmentation du risque d'avortement spontané ou de malformations congénitales majeures. En revanche, nous avons observé une augmentation statistiquement significative de 65% et de 70% du risque d'avortement spontané respectivement après une exposition à l'azithromycine et à la métronidazole. L'utilisation de la combinaison sulfaméthoxazole-triméthoprim, la clarithromycine, des quinolones et des tétracyclines augmente significativement de plus de deux fois le risque d'avortement spontané. L'exposition à la doxycycline est associée à une augmentation de plus de deux fois du risque de malformations congénitales du système cardiovasculaire et de plus de plus de trois fois du risque de communication interauriculaire et/ou interventriculaire. L'utilisation de la clindamycine augmente significativement, de 67%, le risque de malformations congénitales du système musculosquelettique et de 81% le risque de communication inter auriculaire ou interventriculaire.

L'utilisation des antipaludiques est associée à une diminution de 27%, du risque de faible poids à la naissance mais ces résultats pourraient être surestimés. L'utilisation de trois doses comparativement à deux doses de sulfadoxine-pyriméthamine est associée à une réduction du risque de faible poids à la naissance de 25% dans les régions où la prévalence des marqueurs moléculaires à ce médicament ne dépasse pas 50 %.

En conclusion, les céphalosporines, l'amoxicilline ainsi que la nitrofurantoïne devraient être privilégiés par les professionnels de la santé pour le traitement des infections survenant en début de grossesse. L'utilisation de trois doses comparativement à deux doses de sulfadoxine-

pyriméthamine devrait être recommandée pour le traitement préventif de la malaria gestationnelle dans les régions où la prévalence des marqueurs moléculaires à ce médicament ne dépasse pas 50%.

Mots-clés: antibiotiques, antipaludiques, avortement spontané, malformations congénitales, faible poids à la naissance, cohorte des grossesses du Québec, cas-témoin niché, cohorte, méta-analyse.

Abstract

Infections during pregnancy are frequent. For example, the prevalence of urinary tract infections is between 2% and 10%. A pregnant woman with asymptomatic bacteriuria is 20-30 times more likely to develop pyelonephritis, 50% more likely to have a baby with a low birth weight, and twice as likely to have a premature baby. It is therefore essential to treat pregnant maternal infections. Though antibiotics are among the most used drugs during pregnancy (20%-49%), evidence regarding its fetal safety remains limited. As such, the choice of antibiotics that should be prescribed during the first trimester of pregnancy could be a difficult task. Therefore, our aim was to assess the risk of spontaneous abortion and major congenital malformations associated with antibiotics use during pregnancy. Furthermore, it is estimated that 8-14% of low birth weight occurring in endemic regions is due to malaria. Hence, the growing role of some antibiotics such as azithromycin and trimethoprim-sulfamethoxazole in the prevention of malaria during pregnancy emerged as a potential avenue of exploration.

Within the QPC, a nested case control study was conducted to evaluate the link between gestational exposure to antibiotics and the risk of spontaneous abortion. To assess the association with major congenital malformations, a cohort study was used. A meta-analysis was carried out to synthesize data on the efficacy of antimalarial drugs to reduce the risk of low birth weight

Our results indicate that amoxicillin, cephalosporins and nitrofurantoin use during pregnancy were not associated with an increased risk of spontaneous abortion or major congenital malformations. In contrast, we observed a 65% and 70% increased risk of spontaneous abortion following clarithromycin and metronidazole use respectively. Trimethoprim-sulfamethoxazole, quinolones and tetracyclines exposure was also linked to more

than two fold increased risk of spontaneous abortion. Doxycycline use was associated with more than a twofold increased risk of circulatory system malformation and more than a threefold increased risk of ventricular/atrial septal defect. Clindamycin exposure was associated with a 67% increased risk of musculoskeletal system malformations and 81% increased risk of ventricular/atrial septal defect

This thesis also demonstrates that antimalarial were associated with a 27% reduction of the risk of low birth weight. However, this finding could be overestimate. Three doses compared to two doses of sulfadoxine-pyrimethamine was associated with a 25% reduction of the risk of low birth weight in regions where the prevalence of molecular markers of this drug did not exceed 50%.

In conclusion, health professionals should give priority to safer antibiotics such as cephalosporins, amoxicillin and nitrofurantoin for the treatment of maternal infections occurring in early pregnancy (first trimester) when possible. The use of three doses compared to two doses of sulfadoxine-pyrimethamine should be recommended by health professionals for malaria prevention during pregnancy in areas where the prevalence of molecular markers for this drug does not exceed 50%.

Keywords: antibiotics, spontaneous abortions, congenital malformations, low birth weight, Quebec pregnancy cohort, nested case control, cohort, meta-analysis

Table des matières

Résumé.....	ii
Table des matières.....	vii
Liste des tableaux.....	xii
Liste des figures	xiii
Liste des abréviations.....	xiv
Remerciements.....	xvi
Chapitre 1. Introduction	1
Chapitre 2. Recensement des écrits	7
2.1 Description des anti-infectieux	7
2.1.1. Les pénicillines (AHFS 8:12:16)	8
2.1.2 Les macrolides (AHFS, 8:12:12).....	9
2.1.3 Les céphalosporines (AHFS, 8:12:06).....	10
2.1.4 Les quinolones (AHFS 8:12.18)	11
2.1.5 Les tétracyclines (AHFS 8:12.24).....	12
2.1.6 Les sulfamidés (AHFS 8:12.20)	12
2.1.7. Les autres antibactériens (AHFS 8:12.28)	13
2.1.9 Les Anti- infectieux urinaires (AHFS 8:36).....	14
2.1.10. Les divers anti protozoaires (AHFS, 8.30.92)	14
2.1.11. Les antipaludéens (AHFS 8:30.08).....	15
2.2 Les principales indications pour l'utilisation des anti-infectieux durant la grossesse	16
2.2.1 Les infections urinaires	16
2.2.2 Les infections respiratoires	18
2.2.3 La vaginose bactérienne.....	20
2.2.4 Les infections transmissibles sexuellement et par le sang (ITSS)	21
2.2.5 La malaria	22
2.2.6 Effet des infections non traitées sur la grossesse	25
2.2.7 Effet des infections non traitées sur la mère	27

2.3 Descriptions des issues	28
2.3.1. Avortements spontanés	28
2.3.2. Malformations congénitales.....	40
2.3.3 Le faible poids à la naissance.....	52
2.4 Association entre l'utilisation des antibiotiques et le risque d'issues indésirables de grossesse (avortements spontanés et malformations congénitales).	53
2.4.1 Association entre l'utilisation des antibiotiques et le risque d'avortement spontané	53
2.4.2 Association entre l'utilisation des antibiotiques et le risque de malformations congénitales.....	75
Chapitre 3. Objectifs	125
3.1 Première étude: "Use of antibiotics during pregnancy and risk of spontaneous abortion". Publié dans CMAJ 2017 May 1 ; 189(17) : E625-E633	125
3.2 Deuxième étude: "Use of trimethoprim–sulfamethoxazole during pregnancy and risk of spontaneous abortion: a nested case control study". Publié dans le British Journal of Clinical Pharmacology (BJCP). 2018 Feb 8. doi: 10.1111/bcp.13542. [Epub ahead of print].	125
3.3 Troisième étude: "Use of antibiotics during pregnancy and the risk of major congenital malformations: A population-based cohort study". Publié dans Br J Clin Pharmacol. 2017 Jul 19. doi: 10.1111/bcp.13364.	125
3.4 Quatrième étude: "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". Publié dans BMC Medicine 2015 Aug 14; 13:193.	126
3.5 Cinquième étude: "Methodological quality of antimalarial randomized controlled trials during pregnancy and its impact on the risk of low birth weight". Publié dans le British Journal of Clinical Pharmacology (BJCP) 2016 Sep;82(3):806-13.....	126
Chapitre 4 Méthodologie	126
4.1 Méthodologie de la première étude à la troisième étude	127
4.1.1 Sources de données de la première étude à la troisième étude	127
4.1.2 Première étude: "Use of antibiotics during pregnancy and risk of spontaneous abortion". Publié dans CMAJ 2017 May 1 ; 189(17) : E625-E633.....	129

4.1.3. Deuxième étude: “Use of trimethoprim–sulfamethoxazole during pregnancy and risk of spontaneous abortion: a nested case control study”. Publié dans le British Journal of Clinical Pharmacology (BJCP). 2018 Feb 8. doi: 10.1111/bcp.13542. [Epub ahead of print].....	139
4.1.4. Troisième étude: Use of antibiotics during pregnancy and the risk of major congenital malformations: A population based cohort study”. Publié dans Br J Clin Pharmacol. 2017 Jul 19. doi: 10.1111/bcp.13364.	142
4.2 Méthodologie de la quatrième étude et la cinquième étude.....	147
4.2.1 Quatrième étude: “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”. Publié dans BMC Medicine 2015 Aug 14; 13:193.	147
4.2.2 Cinquième étude: “Methodological quality of antimalarial randomized controlled trials during pregnancy and its impact on the risk of low birth weight”. Publié dans le British Journal of Clinical Pharmacology (BJCP) 2016 Sep;82(3):806-13.....	154
Chapitre 5. Résultats -manuscrits	157
5.1 Use of antibiotics during pregnancy and the risk of spontaneous abortion: a nested case control study.....	157
Abstract	159
Introduction.....	160
Methods.....	160
Results.....	165
Interpretation.....	166
Conclusion	169
References.....	170
5.2 Use of trimethoprim–sulfamethoxazole during pregnancy and risk of spontaneous abortion: a nested case control study	184
Abstract.....	186
Introduction.....	188
Material and Methods	190
Results.....	193

Discussion	194
Conclusion	198
5.3 Use of antibiotics during pregnancy and the risk of major congenital malformations: A population-based cohort study.	212
Abstract	214
Introduction	217
Material and Methods	218
Results	222
Discussion	224
Conclusion	229
5.4 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	261
Abstract	262
Background	264
Method	266
Results	271
Discussion	277
5.5 Methodological quality of antimalarial randomized controlled trials during pregnancy and its impact on the risk of low birth weight.	298
Summary	300
Introduction	302
Method	303
Results	307
Discussion	311
Conclusion	314
Chapitre 6. Discussion	321
6.1 Discussion spécifique a chaque article	322
6.1.1 Pemièrè ètude: “Use of antibiotics during pregnancy and risk of spontaneous abortion”. Publié dans CMAJ 2017 May 1 ; 189(17) : E625-E633	322

6.1.2 Deuxième étude: Use of trimethoprim–sulfamethoxazole during pregnancy and risk of spontaneous abortion: a nested case control study	325
6.1.3 Troisième étude: “Use of antibiotics during pregnancy and the risk of major congenital malformations: A population based cohort study”. Publié dans Br J Clin Pharmacol. 2017 Jul 19. doi: 10.1111/bcp.13364.....	326
6.1.4 Quatrième étude: “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”. Publié dans BMC Medicine 2015 Aug 14; 13:193.	329
6.1.5 Cinquième étude: “Methodological quality of antimalarial randomized controlled trials during pregnancy and its impact on the risk of low birth weight”. Publié dans le British Journal of Clinical Pharmacology (BJCP) 2016 Sep :82(3):806-13.....	331
6.2 Discussion générale	332
6.3 Forces et limite de ces études.....	335
6.3.1 Forces de ces études.....	335
6.3.2 Limites de ces études	344
Chapitre 7. Conclusion générale et implication clinique	351
Chapitre 8 Référence.....	355
Annexe Première étude: Use of antibiotics during pregnancy and risk of spontaneous abortion i	
Annexe troisième étude: Use of antibiotics during pregnancy and the risk of major congenital malformations: A population based cohort study	xxxv
Annexe Quatrième étude: 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.....	l
Annexe cinquième étude: Methodological quality of antimalarial randomized controlled trials during pregnancy and its impact on the risk of low birth weight.	lxxix
Annexe certificat d’approbation du comité d’éthique et autorisation du comité d’accès à l’information	lxxxv

Liste des tableaux

Tableau I. Facteurs de risque d'avortement spontané.....	39
Tableau II. Facteurs de risque de malformations congénitales	50
Tableau III. Sommaire des études évaluant l'association entre l'utilisation des antibiotiques durant la grossesse et le risque d'avortement spontané	61
Tableau IV. Sommaire des études évaluant l'association entre l'utilisation des antibiotiques durant la grossesse et le risque de malformations congénitales.....	85

Liste des figures

Aucune figure n'est incluse dans cette thèse.

Liste des abréviations

AHFS: American Hospital Formulary Service.

CIA : Communication inter auriculaire.

CIM : Classification internationale des maladies.

CGQ : Cohorte des grossesses du Québec

CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials.

ECRs : Essais cliniques randomisés

FLP : fente labio palatine.

FP : fente palatine.

INESSS : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux

ISQ : Institut de la statistique du Québec.

ITSS : Infections transmissibles sexuellement et par le sang.

MC : Malformations congénitales.

MCC : Malformations congénitales cardiaques.

MCM : Major congénital malformations.

MCO : Malformations congénitales osseuses.

MED-ÉCHO : Maintenance et exploration des données pour l'étude de la clientèle hospitalière.

RAMQ : Régie de l'Assurance Maladie du Québec.

RR : Risque relative.

RSAC : Registre de surveillances des anomalies congénitales

SIT : Services d'informations sur les tératogènes utilisés durant la grossesse.

SHP : Sténose hypertrophique du pylore

VIH: Virus de l'immunodéficience humaine.

À mes parents, Christophe Masiala-Tsobo et Marcelline Ntoto-Muanda pour tous les sacrifices consentis pour mon éducation. Cette thèse est pour vous.

Remerciements

Je tiens d'abord à remercier ma directrice de recherche, Dr Anick Bérard de m'avoir accepté dans son laboratoire pour entreprendre ma maîtrise et mon doctorat. Ton expertise, ton enthousiasme pour la recherche et ta grande humanité sont sans conteste les éléments qui m'ont permis de mener ce projet à terme. Grace à toi, j'ai beaucoup appris dans le domaine de l'épidémiologie périnatale au-delà de mes attentes et je t'en suis reconnaissant.

Je remercie également Madame Odile Sheehy pour ces précieux conseils en Biostatistique. Ton sens de l'organisation et ta grande expérience dans l'utilisation des bases de données administratives m'ont permis de me familiariser avec la cohorte des grossesses du Québec.

J'adresse mes remerciements à mes amis et collègues avec qui j'ai eu la chance de travailler et qui ont contribué énormément à l'aboutissement de ce travail : Fatiah Karam, Sonia Chaabane, Takoua Boukhris, Maelle Dandjinou, Max Lemelin, Jessica Gorguui et Jinping Zhao.

Mes remerciements vont aussi à mon comité consultatif (Dr Sylvie Perreault et Dr Lucie Blais) pour toutes leurs suggestions lors de nos rencontres pour améliorer chacun des projets développés dans cette thèse.

Je souhaite également remercier la fondation du CHU Sainte Justine et la fondation des étoiles, le réseau CAN-AIM, la fondation André Boivin, la faculté de pharmacie ainsi que l'Université de Montréal pour leur soutien financier.

Enfin, je tiens à remercier ma famille et mes amis qui ont toujours été là pour moi en particulier : Gérard, Édouard, Aimée, Christian, Jean Michel, Médjine et Valérie.

Chapitre 1. Introduction

Les infections sont très fréquentes durant la grossesse. La prévalence des infections urinaires durant cette période se situe entre 2 à 10% et celle des infections respiratoires est estimée à 10% (1, 2). La majorité des infections respiratoires chez la femme enceinte sont d'origine virales à cause des changements immunologiques survenant durant cette période (3). Lorsque les infections maternelles ne sont pas traitées durant la grossesse, elles peuvent entraîner des conséquences néfastes pour la mère et pour le fœtus. En effet, les femmes enceintes ayant une bactériurie asymptomatique définie par la présence de plus de 10^5 colonies de bactéries/ml dans les urines sans symptôme ni signe clinique présentent 20 à 30 fois plus de risque de développer une infection urinaire grave durant la grossesse nécessitant une hospitalisation (pyélonéphrite) comparativement aux femmes qui n'ont pas cette infection (4). Une méta-analyse a également montré que les femmes enceintes ayant une bactériurie asymptomatique avaient également 50% plus de risque d'avoir un bébé ayant un faible poids à la naissance et deux fois plus de risque d'avoir un bébé prématuré comparativement à celles qui n'ont pas cette infection(5). Ainsi, il est indispensable de traiter les infections maternelles durant la grossesse pour protéger la mère et le fœtus.

Les antibiotiques constituent donc le traitement de choix des infections maternelles d'origine bactérienne. Leur prévalence d'utilisation dans les pays industrialisés varie entre 20 à 49% durant la grossesse(6-11). Au premier trimestre, elle est de 6% aux Pays-Bas et 18.5% aux États-Unis(10, 12) ; dans les régions où la malaria sévit de façon endémique, elle est de 17% avant la 20e semaine de gestation(13). Au Québec, la prévalence d'utilisation des antibiotiques est de 16.3% au premier trimestre de grossesse(14). Aux États-Unis, la nitrofurantoïne, le

métronidazole et l'amoxicilline sont les antibiotiques les plus utilisés durant la grossesse y compris au premier trimestre chez les femmes enceintes couvertes par le régime d'assurance de « Medicaid »(15).

Au Québec, une étude a montré en 2010 que l'amoxicilline est l'antibiotique le plus prescrit durant la grossesse suivie de l'azithromycine et de la clarithromycine(8). Une tendance vers une hausse significative de l'utilisation de la ciprofloxacine, la nitrofurantoïne et de la doxycycline durant le premier trimestre de la grossesse a également été rapportée(16).

Malgré le fait que les antibiotiques soient très utilisés durant la grossesse pour le traitement des infections bactériennes, leur risque tératogène n'a pas encore été clairement établi. En effet, un agent tératogène se définit comme toute substance physique (rayonnement ionisant, facteurs mécaniques et chaleur..), chimique (médicament..) ou biologique (virus, bactérie..) capable de provoquer des effets néfastes sur l'embryon et le fœtus suite à une exposition durant la période embryonnaire ou la période fœtale(17). Un effet tératogène se manifeste généralement sous forme de malformations congénitales ou d'avortements spontanés, mais il peut également se présenter sous forme de restriction de croissance intra-utérine (enfants nés petits pour l'âge), prématurité, de faible poids à la naissance et sous forme de déficits fonctionnels et/ou neuro-comportementaux(18).

Les données disponibles sur l'innocuité des pénicillines, céphalosporines, macrolides, quinolones en ce qui concerne le risque de prématurité, faible poids à la naissance et le risque d'avoir des enfants nés petits pour l'âge sont rassurantes dans la mesure où à ce jour, aucune étude n'a pu établir un lien entre une exposition gestationnelle à ces antibiotiques et une augmentation statistiquement significative du risque de ces issues indésirables de grossesse(19-

24). En revanche, deux études conduites par le groupe du Dr Bérard ont démontré que les femmes utilisant la combinaison sulfaméthoxazole-triméthoprimine au deuxième et troisième trimestre de grossesse ont 61% plus de risque d'avoir des enfants nés petits pour l'âge et que celles exposées à la métronidazole durant la même période ont 81% plus de risque d'avoir des bébés prématurés(23, 24).

En ce qui concerne les avortements spontanés et les malformations congénitales, les données actuelles ne permettent pas de tirer des conclusions. Les études qui ont évalué le risque de malformations congénitales associé à plusieurs classes d'antibiotiques notamment les macrolides, les quinolones, les tétracyclines ainsi que les antiseptiques urinaires demeurent non concluantes. La plupart d'entre elles ont présenté des limites méthodologiques importantes : (1) les tailles d'échantillons des femmes exposées aux antibiotiques sont trop petites pour détecter des différences statistiquement significatives entre les groupes comparés (faible puissance statistique) ou pour évaluer le lien entre certains types d'antibiotiques et plusieurs malformations congénitales majeures touchant différents systèmes et organes du corps humain. Par exemple, le nombre médian des femmes enceintes exposées aux macrolides dans les études antérieures était de 818.5 femmes enceintes (interquartile=120 femmes-540.5 femmes) dans les études sur les malformations congénitales , (2) les données sur l'exposition aux antibiotiques sont collectées après la survenue de l'issue (biais de rappel), (3) les indications pour lesquelles ces antibiotiques sont prescrits (infections) pourraient également expliquer certains des résultats observés dans ces études (biais d'indication), (4) seules les cohortes d'enfants vivants ont été considérées dans ces études. En effet, on estime que la prévalence des malformations congénitales se situe entre 3 à 5% parmi les naissances vivantes(25) , mais ce chiffre est sous-estimé dans la mesure où cette prévalence se situe entre 8 et 10 % lorsqu'on prend en compte

les mortinaissances également(26). Ainsi, l'exclusion des avortements spontanés (prévalence: 10 à 30%) de ces études pourrait expliquer le manque d'association rapportée entre l'utilisation de certains antibiotiques et le risque de malformations congénitales majeures parce que les avortements spontanés sont des déterminants des malformations congénitales sévères (malformations congénitales prénatales)(27, 28).

Très peu d'études ont examiné la relation entre l'utilisation des macrolides, des quinolones, ainsi que des tétracyclines et le risque d'avortement spontané. Les données disponibles dans la littérature ont présenté les mêmes limites méthodologiques que celles observées dans les études sur les malformations congénitales. Par exemple, le nombre médian des femmes exposées aux macrolides dans les études précédentes était de 401 femmes enceintes (interquartile=324 femmes enceintes-1449.25 femmes enceintes). De plus, les données sont inexistantes en ce qui concerne le risque d'avortement spontané associé à l'utilisation de la nitrofurantoïne, lequel est un antibiotique de première ligne utilisé dans le traitement des infections urinaires maternelles notamment en début de grossesse.

Pour déterminer lesquels des antibiotiques sont les plus sûrs pour la mère et le fœtus lors du traitement des infections maternelles notamment en début de grossesse, il nous a paru important de compléter le tableau sur l'évaluation du risque tératogène des antibiotiques en évaluant également les risques d'avortements spontanés et de malformations congénitales associés à l'utilisation de ces médicaments en comblant les lacunes observées dans les études précédentes.

Ainsi, dans le premier volet de cette thèse par articles, nous avons réalisé trois études pour déterminer lesquels des antibiotiques devraient être privilégiés pour le traitement des infections en début de grossesse. Deux études cas-témoins nichées dans une cohorte ont été

réalisées en utilisant les données de la cohorte des grossesses du Québec (CGQ) pour regarder le lien entre l'utilisation des antibiotiques (classes et types) et le risque d'avortement spontané (Étude 1 et 2). Ensuite, une étude de cohorte populationnelle recourant également aux données de la CGQ a été conduite pour évaluer la relation entre la prise d'antibiotiques (classes et types) durant le premier trimestre de la grossesse et le risque de malformations congénitales majeures incluant des malformations congénitales touchant plusieurs systèmes et organes du corps humain (étude 3).

Dans la littérature, il a été rapporté que plusieurs antibiotiques étaient également impliqués dans le traitement de la malaria. Les lignes directrices de Santé Canada pour le traitement préventif de la malaria chez les voyageurs se rendant dans les zones chloroquino-sensibles recommandent l'utilisation de la doxycycline(29). Les recommandations actuelles de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) pour le traitement de la malaria non compliquée (malaria symptomatique qui ne s'accompagne d'aucun signe de maladie grave ou de dysfonctionnement d'organes vitaux) chez les femmes enceintes au cours du premier trimestre de grossesse considèrent la clindamycine en combinaison avec la quinine comme le traitement de première intention durant cette période(30, 31). Plusieurs essais cliniques randomisés (ECRs) pour la prévention de la malaria durant la grossesse sont en cours pour comparer l'efficacité du traitement standard (sulfadoxine-pyriméthamine) à la combinaison sulfadoxine-pyriméthamine avec l'azithromycine ou à la combinaison sulfaméthoxazole-triméthoprime qui présente une structure chimique assez similaire à celle du traitement standard(32-34). Ces deux antibiotiques sont considérés comme étant de potentielles options thérapeutiques en remplacement à la sulfadoxine-pyriméthamine qui présente également un effet antibactérien contre la survenue des infections sexuellement transmissibles ou des infections du tractus génital durant la

grossesse(35). Chaque année, 1 million de Canadiens vont dans les régions impaludées principalement pour des raisons professionnelles, de tourisme ou pour visiter leur famille dans leur pays d'origine(36-38). De plus, entre 8-14 % du faible poids à la naissance dans ces régions serait dû à la malaria(39), ce qui constitue un facteur de risque potentiellement modifiable. Compte tenu de la prévalence élevée du faible poids à la naissance dans les zones impaludées, il serait indispensable de mettre en place des stratégies efficaces pour prévenir la survenue de cette issue de grossesse indésirable.

Ainsi, dans le deuxième volet de cette thèse, nous avons fait une méta-analyse pour évaluer si l'utilisation des antipaludiques utilisés dans la prévention de la malaria durant la grossesse est associée à une réduction du risque de faible poids à la naissance ; nous avons également examiné l'impact de la qualité méthodologique de ces données sur l'efficacité de ces traitements durant la grossesse. Dans ce troisième volet, nous n'avons pas utilisé la CGQ parce que nous n'avons pas trouvé de grossesses exposées à la sulfadoxine-pyriméthamine et les antibiotiques ayant des propriétés antipaludiques (sulfaméthoxazole-triméthoprim, azithromycine, tétracyclines, clindamycine...) ont déjà été évalués auparavant par le Dr Bérard et son groupe.

Chapitre 2. Recensement des écrits

Dans ce chapitre, nous abordons quatre thèmes principaux. Dans le premier et le second thème, nous présentons une description détaillée des anti-infectieux ainsi que leurs indications principales. Le troisième thème porte sur les issues de recherche telles que les avortements spontanés, les malformations congénitales et le faible poids à la naissance ainsi que leurs facteurs de risque respectifs. Le quatrième thème rapporte les données disponibles dans la littérature sur l'association entre l'utilisation des antibiotiques durant la grossesse et le risque d'avortement spontané et des malformations congénitales.

2.1 Description des anti-infectieux

Le terme anti-infectieux dans le cadre de cette thèse désigne essentiellement les antibiotiques et les antipaludiques. Plusieurs classifications existent à ce jour pour décrire les différentes classes d'antibiotiques, notamment la classification thérapeutique internationale provenant de l'OMS (« Anatomical Therapeutic Chemical »). Cependant, dans cette thèse, nous utiliserons la classification américaine qui est une nomenclature élaborée par l'« *American Hospital Formulary Service* » (AHFS). En bref, il s'agit d'une classification pharmacothérapeutique comportant un code de classification qui correspond à chaque classe. De plus, chaque classe est divisée en sous-classes, ces dernières étant également subdivisées, s'il y a lieu(40). Au Québec, la classification AHFS est utilisée par des organisations comme l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) ainsi que la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ) qui sont impliquées dans le traitement et la dispensation des médicaments(40, 41). Ainsi pour chaque classe d'anti-infectieux, une description détaillée est présentée dans cette section(42, 43).

2.1.1. Les pénicillines (AHFS 8:12:16)

Les pénicillines font partie de la famille des bêta-lactamines qui inhibent des enzymes (transpeptidase) intervenant dans la synthèse de la paroi bactérienne entraînant un arrêt de la croissance de la bactérie (effet bactériostatique). Elles traversent la barrière hémato-placentaire et se divisent en deux sous-groupes suivant leur spectre d'activité et leur indication thérapeutique.

Elle représente la classe d'antibiotique la plus utilisée durant la grossesse. Au Québec, une étude conduite par notre groupe en utilisant les données de la CGQ entre 1998-2003 a montré que parmi les utilisatrices d'anti-infectieux, 41 % d'entre elles recevaient au moins une prescription d'une pénicilline durant le premier trimestre de grossesse(8). L'amoxicilline était le médicament le plus prescrit durant cette période(8). Aux États-Unis, une étude utilisant les données du régime d'assurance de Medicaid entre 2000-2007 a montré que l'amoxicilline constituait également le premier antibiotique le plus utilisé au premier trimestre de grossesse(15). L'amoxicilline est efficace contre les bactéries à Gram négatif (*Haemophilus influenzae*, *Proteus Mirabilis*, *Escherichia Coli*, *Helicobacter pylori* *Neisseria Neisseria gonorrhoeae*...), les bactéries à Gram positif (*Streptococcus faecalis*, *Streptococcus pneumoniae* ainsi que les streptocoques bêta hémolytiques du groupe B. Cet antibiotique est donc essentiellement indiqué pour le traitement des infections des voies respiratoires supérieures, des infections de la peau et des tissus mous et aux infections urinaires sensibles aux germes cités ci-dessus qui ne produisent pas de pénicillinase.

2.1.2 Les macrolides (AHFS, 8:12:12)

Les macrolides inhibent la synthèse des protéines à l'intérieur des bactéries en se fixant sur la sous-unité 50 S des ribosomes bactériens. Ces médicaments sont efficaces contre les bactéries à Gram positif (staphylocoques, streptocoques, corynebactéries, listeria.) ; à Gram négatif (*Legionella*, *Chlamydia*, *Mycoplasma*, *Neisseria gonorrhoea* et *meningitidis*, *Campylobacter jejuni*, *Helicobacter pylori*, *Haemophilus influenzae*...) des germes atypiques (*Rickettsia*, *Borrelia*, *Mycobacterium*, *clostridium*) et des parasites comme les plasmodiums. Les macrolides sont principalement utilisés pour le traitement des infections génitales (Infections sexuellement transmissibles à chlamydia.); celles de la sphère oto-rhino-laryngée (angine à streptocoques.); les infections broncho-pulmonaires (pneumonie acquise en communauté); les infections de la peau ; du tractus gastro-intestinal; de la peau et des tissus mous et d'autres indications plus spécifiques (infections à *Helicobacter pylori*; conjonctivites...). Ils traversent la barrière hémato-placentaire et sont classés suivant la taille de leur macrocycle: 14 atomes (érythromycine, oléandomycine, troléandomycine, roxithromycine, dirithromycine, clarithromycine) ; 15 atomes (azithromycine) et 16 atomes (spiramycine, miocamycine, josamycine)

Au Québec, une étude avait rapporté que les macrolides constituaient la seconde classe d'antibiotiques la plus utilisée durant la grossesse après celle des pénicillines entre 1998-2003(8). En effet, 20 % de femmes enceintes avaient eu au moins une prescription de cette classe d'antibiotiques au premier trimestre de grossesse parmi les utilisatrices d'anti-infectieux(8). L'azithromycine, l'érythromycine ainsi que la clarithromycine étaient les plus utilisées durant cette période(8). Aux États-Unis, l'azithromycine représentait le troisième antibiotique le plus prescrit durant le premier trimestre de grossesse entre 2000-2007(15).

2.1.3 Les céphalosporines (AHFS, 8:12:06)

Les céphalosporines sont également des bêta-lactamines qui inhibent la synthèse de la paroi bactérienne. Elles traversent la barrière hémato-placentaire et se subdivisent généralement en quatre sous-groupes en fonction de leur spectre d'activité. Les céphalosporines de première génération (céphalexine, céfadroxil) sont efficaces contre certains germes coques à Gram positif et des bacilles à Gram négatifs (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*). Elles constituent généralement des alternatives à l'amoxicilline. Les céphalosporines de deuxième génération (cefuroxime, cefitixime...) ont un spectre d'activité élargi à certains bacilles à Gram négatifs (*Proteus et Enterobacter.*), des coques à Gram négatif (*Neisseria gonorrhoeae*) et certains germes anaérobies (*Bacteroides fragilis*). Les céphalosporines de troisième génération (cefotaxime, ceftriaxone) sont très actives sur les bactéries *Haemophilus* et *Pseudomonas aeruginosa*. Les céphalosporines de quatrième génération (céfépime) présentent le même spectre d'activité que celles de troisième génération, mais elles ont en plus un spectre plus large pour les germes à Gram positif. Les céphalosporines sont également très utilisées durant la grossesse comme des alternatives aux pénicillines généralement chez des patients allergiques ou intolérants à ces médicaments.

Au Québec, parmi les femmes ayant utilisé des anti-infectieux entre 1998-2003, 6 % d'entre elles avaient reçu au moins une prescription de cet antibiotique au premier trimestre de la grossesse(8). Aux États-Unis, la céphalexine était parmi les 20 médicaments les plus prescrits entre 2000-2007(15).

2.1.4 Les quinolones (AHFS 8:12.18)

Les quinolones agissent sur le métabolisme des acides nucléiques des bactéries en inhibant l'ADN-gyrase (cible principale chez les Gram négatifs) et la topo-isomérase IV (cible principale chez les Gram positifs) indispensables pour la synthèse des acides nucléiques. Ils sont efficaces contre des bactéries à Gram positif (fluoroquinolones) ; à Gram négatif (*Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter*, *Helicobacter*, *Yersinia*, *Nisseria meningitidis* ou *gonorrhoeae*, *Haemophilus*, *Pseudomonas aeruginosa*...), certains germes atypiques (*Legionella*, *Chlamydia*, *Mycoplasma*, *Mycobacterium tuberculosis*...) ainsi que certains germes anaérobies (sensibles à la moxifloxacine). Les quinolones traversent la barrière hémato-placentaire et se divisent en quatre générations: les quinolones de première génération (l'acide nalidixique); de deuxième génération (ciprofloxacine, norfloxacine, ofloxacine...); de troisième génération (lévofloxacine) et de quatrième génération (moxifloxacine). Les fluoroquinolones (quinolones de la deuxième à la quatrième génération) sont actuellement les plus utilisées pour le traitement de diverses infections notamment les infections urinaires, génitales, les infections des tissus mous, des voies digestives, les infections sexuellement transmissibles, ostéo-articulaires et respiratoires.

Au Québec, il a été rapporté une augmentation significative de l'utilisation des quinolones durant la grossesse entre 1998 et 2003(16). En effet, parmi les utilisatrices d'anti-infectieux, 8 % d'entre elles ont rapporté avoir reçu au moins une prescription d'une quinolone au premier trimestre de grossesse durant cette période(8), ce qui constituait la troisième classe d'antibiotiques la plus utilisée durant le premier trimestre de la gestation(8). La ciprofloxacine était la quinolone la plus utilisée.

2.1.5 Les tétracyclines (AHFS 8:12.24)

Les tétracyclines sont actives sur la synthèse protéique principalement sur la sous-unité ribosomique 30S des bactéries. Elles sont efficaces contre des coques et bacilles à Gram positif, des coques et bacilles à Gram négatif, y compris des germes intracellulaires ainsi que des anaérobies et des parasites (*Plasmodium*). Ces molécules traversent la barrière placentaire et se subdivisent en tétracyclines de première (tétracycline...) et deuxième génération (doxycycline et minocycline). Leurs indications principales sont le traitement d'infections génitales (infections sexuellement transmissibles à chlamydia.); pneumopathies (chlamydia, mycoplasme.); infections ORL (*Haemophilus influenza*); infections de la peau et des tissus mous et en prophylaxie de la malaria.

Au Québec, une augmentation de leur utilisation durant la grossesse a été rapportée entre 1998 et 2003(8). Parmi les utilisatrices d'anti-infectieux au premier trimestre de grossesse durant cette période, 6 % des femmes enceintes avaient eu au moins une prescription d'une tétracycline(8).

2.1.6 Les sulfamidés (AHFS 8:12.20)

Cette classe associe généralement les sulfamidés et les diaminopyridines. Les sulfamidés inhibent la synthèse d'acide dihydrofolique en agissant sur l'activité de la dihydroptéroate synthétase tandis que les diaminopyridines, pour leur part, sont des inhibiteurs spécifiques de la dihydrofolate réductase bactérienne empêchant ainsi la synthèse des acides nucléiques des bactéries. Les sulfamidés sont efficaces contre la plupart des coques à Gram positif (*Staphylocoques*, *Streptococcus pneumoniae*.) et négatifs (*Branhamella*, méningocoque.) ; certains bacilles à Gram positif (*Listeria*). Leur efficacité contre les bacilles à Gram négatif notamment contre les entérobactéries augmente en association avec une diaminopyridine. Ils

sont actifs également sur certains parasites ou champignons (*Toxoplasma gondii*, *Plasmodium falciparum* et *Pneumocystis carinii*). Ces molécules traversent la barrière placentaire et sont classées en fonction de leur demie vie plasmatique. Les sulfamidés (sulfaméthoxazole, sulfadoxine...) sont généralement utilisés en association avec les diaminopyridines (triméthoprine, pyriméthamine).

Les principales indications de la combinaison sulfaméthoxazole-triméthoprine sont le traitement des infections non compliquées des voies urinaires, des voies respiratoires hautes, des voies digestives ainsi que la prévention de la survenue d'infections opportunistes dans le VIH (Pneumonie à *Pneumocystis carinii*). La combinaison sulfadoxine-pyriméthamine est utilisée essentiellement dans la prévention de la malaria chez la femme enceinte.

Au Québec, on a noté une diminution significative de l'utilisation de la combinaison sulfaméthoxazole-triméthoprine durant la grossesse entre 1998-2003(16). Par contre, aux États-Unis, elle était parmi les dix antibiotiques les plus prescrits au premier trimestre de grossesse entre 2000-2007(15).

2.1.7. Les autres antibactériens (AHFS 8:12.28)

Ce groupe d'antibiotiques agit également en inhibant la synthèse protéique en se liant à la sous-unité 30 S ou 50S des ribosomes bactériens. Dans cette thèse, nous nous sommes intéressés particulièrement à la clindamycine. Cette molécule est efficace contre des bactéries à Gram positif, contre des germes anaérobies (*Bacteroides...*) ainsi que contre des parasites comme les Plasmodiums (*P. falciparum* par exemple). La clindamycine traverse la barrière placentaire et est utilisée pour le traitement des vaginoses bactériennes, des infections à Gram positif de l'os, de la peau et des tissus mous. Elle est également utilisée pour le traitement du paludisme non compliqué chez la femme enceinte au premier trimestre de la grossesse.

Aux États-Unis, la clindamycine était également répertoriée parmi les dix antibiotiques les plus prescrits entre 2000 et 2007(15).

2.1.9 Les Anti- infectieux urinaires (AHFS 8:36)

Les antiseptiques urinaires agissent sur les bactéries via leurs formes réduites par inhibition de plusieurs systèmes enzymatiques bactériens conduisant à des dommages cellulaires. Ces antibiotiques sont efficaces contre des bactéries aérobies à Gram positif (*Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus saprophyticus*, Streptococcus du groupe B) et contre des bactéries aérobies à Gram négatif (*Escherichia coli*). Les antiseptiques urinaires (nitrofurantoïne) sont indiqués pour le traitement ou à la prévention des infections urinaires basses non compliquées.

Au Québec, une augmentation significative de leur utilisation a été rapportée durant la grossesse entre 1998 et 2003(16).

Aux États-Unis, la nitrofurantoïne était le deuxième antibiotique le plus prescrit entre 2000 et 2007 après l'amoxicilline (15).

2.1.10. Les divers anti protozoaires (AHFS, 8.30.92)

Dans cette thèse, nous nous sommes particulièrement intéressés à la métronidazole. Cet antibiotique devient actif en réponse à une réduction de son groupement nitro qui s'opère préférentiellement à celle des coenzymes bactériens (NAD⁺ et NADP⁺), conduisant à une diminution du stock de ces enzymes réduites importantes pour le métabolisme de la bactérie. De plus, ces réactions entraînent également la production de certains des radicaux libres et produits intermédiaires susceptibles de causer directement des dommages à l'ADN bactérien. Ces antibiotiques sont généralement sensibles aux germes anaérobies ainsi qu'aux protozoaires

(*Trichomonas vaginalis*, *Entamoeba histolytica*, *Gardia lamblia*). Ainsi, les principales indications du métronidazole constituent le traitement des infections anaérobies (vaginose bactérienne,) et des infections parasitaires (amibiase, giardiase, trichomonase.).

Aux États-Unis, il était le quatrième antibiotique le plus prescrit entre 2000-2007 durant le premier trimestre de grossesse(15)

2.1.11. Les antipaludéens (AHFS 8:30.08)

Dans cette thèse, nous avons considéré les antipaludéens qui sont utilisés dans la prévention de la malaria. La chloroquine est un aminoquinoline ayant des propriétés schizonticides et gamétocides sur les souches plasmodiales. En traversant la membrane des globules rouges puis celle du parasite, elle va pénétrer dans la vacuole digestive et entraîner une accumulation de molécules d'hématine, produit de dégradation de l'hème de l'hémoglobine. Ces molécules, toxiques pour le plasmodium, entraînent dès lors la lyse du parasite. Elle possède également un effet anti-inflammatoire dont le mécanisme d'action n'a pas encore été complètement élucidé. Il est sensible aux souches de *P. vivax*, de *P. malariae*, de *P. ovale* et à des souches sensibles de *P. falciparum*. Son indication principale demeure la prévention et le traitement de la malaria ; cependant, il est également utilisé dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde et du lupus érythémateux discoïde et disséminé. La méfloquine est un schizonticide sanguin avec un mécanisme d'action semblable à la chloroquine. Il est également efficace contre les souches de *P. vivax*, de *P. malariae*, à *P. ovale* et à des souches sensibles de *P. falciparum* (y compris les souches chloroquino-résistantes). Elle est indiquée dans la prévention de la malaria chez les voyageurs se rendant en zone endémique. Elle est également considérée comme un potentiel candidat de remplacement de la sufladoxine -pyriméthamine (en combinaison avec un dérivé de l'artémisinine pour la prévention de la malaria chez la femme enceinte.

L'atovaquone-proguanil est un antifollinique ayant un effet schizonticide érythrocytaire (sanguine) et tissulaire. Elle inhibe le transfert des électrons au niveau du complexe III de certains parasites comme *Pneumocystis jirovecii*, *Plasmodium falciparum* et *Toxoplasma gondii*. Elle peut donc être utilisée dans le traitement des infections correspondantes. La sulfadoxine-pyriméthamine est un antifolique qui inhibe la dihydrofolate réductase bactérienne empêchant ainsi la synthèse des acides nucléiques des bactéries. Elle est efficace contre des souches de *P. vivax*, de *P. malariae*, de *P. ovale* et contre des souches sensibles de *P. falciparum* (y compris les souches chloroquino résistantes). Elle constitue actuellement le traitement de première ligne pour la prévention de la malaria chez la femme enceinte. La doxycycline est un antibiotique dont le mécanisme d'action en tant qu'antipaludéen n'est pas très bien connu. Il est utilisé en prévention de la malaria chez les voyageurs surtout en zone chloroquino-résistantes.

2.2 Les principales indications pour l'utilisation des anti-infectieux durant la grossesse

Dans cette thèse, nous décrirons essentiellement les infections les plus fréquentes durant la grossesse.

2.2.1 Les infections urinaires

2.2.1.1 Définition

L'infection urinaire est une condition très fréquente durant la grossesse qui peut se présenter sous trois formes cliniques distinctes(44). La bactériurie asymptomatique se définit par la présence de plus de 10^5 colonies de bactéries/ml dans les urines sans symptôme ni signe clinique(4). L'infection urinaire basse (cystite aiguë) est une inflammation de la vessie se traduisant cliniquement par des brûlures ou des douleurs en urinant, une sensation de poids dans le bas ventre ou parfois des besoins pressants d'uriner. L'infection urinaire haute (pyélonéphrite

aiguë) est une inflammation des reins et de calices qui se manifestent par la présence de fièvre, frissons, des symptômes digestifs et des douleurs lombaires. Elle fait souvent suite à une bactériurie asymptomatique non traitée(4).

2.2.1.2 Épidémiologie

L'infection urinaire est une condition très fréquente durant la grossesse et sa prévalence peut varier en fonction de sa forme clinique(45). En effet, la prévalence de la bactériurie asymptomatique se situe entre 2 à 10 % durant la grossesse(1). Elle varie entre 1 et 4 % pour la cystite et entre 0.5 à 2 % pour la pyélonéphrite aiguë pendant la gestation(46, 47). Plusieurs germes sont impliqués dans la survenue de l'infection urinaire dont le plus rapporté est l'*Escherichia coli* qui représente 80 à 90 % des infections(47). Des bâtonnets à Gram négatif (*Proteus mirabilis* et *Klebsiella pneumoniae*) et des bactéries à Gram positif (streptocoques du groupe B et des *Staphylococcus saprophyticus*) ont été également rapportés dans la survenue des infections urinaires(48). D'après un rapport récent de l'OMS, plusieurs de ces germes (*Klebsiella*, *E coli*) sont devenus résistants à la plupart des antibiotiques(49). Le système canadien de surveillance de la résistance aux antimicrobiens a rapporté que le taux de résistance de l' *E coli* à la triméthoprimine était passé de 9 % à 16 % entre 2004 et 2014 (ces taux de résistance ont été obtenus à partir isolats provenant de la viande de poulets)(50). Au Québec (principalement dans le territoire de Lévis, Nouvelle-Beauce, Bellechasse et Lotbinière), le guide régional d'antibiothérapie et de profil de sensibilité des bactéries courantes a rapporté, entre 2013 et 2014, un taux de résistance de l' *E coli* à la combinaison sulfaméthoxazole-triméthoprimine de 17% et un taux de résistance de l' *E coli* à la nitrofurantoïne de 5% dans les urines prélevées à l'urgence ou en externe chez des femmes âgés de 16 à 60 ans(51). Plusieurs facteurs de risque favorisant la survenue des infections urinaires ont également été dénombrés

notamment des caractéristiques sociodémographiques (le bas niveau socio-économique, l'âge.), une histoire d'infections urinaires à répétition ainsi que certaines maladies chroniques comme le diabète ou le VIH (45, 52).

2.2.1.3 Lignes directrices pour le traitement des infections urinaires durant la grossesse

Il n'existe pas de consensus clair sur la durée ou le choix des antibiotiques à utiliser durant la grossesse; cependant, ce traitement doit tenir compte de la présentation clinique, de la résistance locale, de l'efficacité et du profil d'innocuité de l'antibiotique à prescrire(45)

Ainsi, les antibiotiques couramment recommandés pour le traitement de la bactériurie asymptomatique et de la cystite aiguë sont l'amoxicilline (l'ampicilline aussi compte tenu du profil de résistance), la céphalexine, la nitrofurantoïne (à éviter après 36 semaines de grossesse) et la combinaison sulfaméthoxazole-triméthoprimine (seulement à partir du deuxième ou troisième trimestre)(45, 53-55).

Il a été également rapporté l'utilisation de l'amoxicilline, la clindamycine et de la pénicilline V en présence d'une bactériurie asymptomatique à streptocoques du groupe B(56, 57). En ce qui concerne la pyélonéphrite aiguë, le traitement se fait d'abord par voie parentérale (ampicilline avec la gentamycine ou une céphalosporine) puis un traitement oral peut être institué (nitrofurantoïne, céphalexine, cefprozil, amoxicilline-clavulanate et sulfaméthoxazole-triméthoprimine)(58).

2.2.2 Les infections respiratoires

2.2.2.1 Définition

Les infections respiratoires peuvent se définir en fonction de leur localisation. Les infections des voies respiratoires supérieures constituent une inflammation des voies respiratoires supérieures (nez, les sinus paranasaux, le pharynx, le larynx et l'oreille moyenne).

Elles peuvent être classées sous forme du symptôme prédominant(59, 60). Les infections des voies respiratoires aspécifiques (symptômes infectieux à plusieurs niveaux, sans prédominance); pharyngite aiguë (prédominance du mal de gorge); rhinosinusite aiguë (prédominance des symptômes nasaux); otite aiguë (prédominance d'une douleur de l'oreille); grippe (prédominance de symptômes généraux et notions d'épidémie). La plupart de ces infections sont généralement virales. Cependant, dans cette thèse, nous nous sommes intéressés à celles qui sont d'origine bactérienne.

Les infections des voies respiratoires inférieures constituent une inflammation des poumons (Pneumonie) et des voies aériennes (bronchite, bronchiolites). La pneumonie est la plus fréquente et peut se présenter sous trois formes(61-63) : la pneumonie acquise (PAC) contractée dans la vie quotidienne; la pneumonie nosocomiale contractée après une hospitalisation pour une autre raison; la pneumonie acquise sous ventilation qui survient après l'utilisation d'un tube endotrachéale.

2.2.2.2 Épidémiologie

La prévalence de la pneumonie acquise communautaire (PAC) est estimée entre 0.5 et 1.5 pour 1000 grossesses(64, 65). Elle est l'infection respiratoire d'origine bactérienne la plus fréquente durant la grossesse(65). Les germes responsables de cette infection sont les *Streptococcus pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* (65, 66). Le système canadien de surveillance de la résistance aux antimicrobiens a rapporté que le taux de résistance de la *S. pneumoniae* à la pénicilline a diminué entre 2011 et 2014, passant de 12 % à 9 % (ces taux de résistance ont été obtenus à partir d'isolats prélevés chez des patients dans des laboratoires de référence du Canada)(50). Au Québec (principalement dans le territoire de Lévis, Nouvelle-Beauce, Bellechasse et Lotbinière), le guide régional d'antibiothérapie et de profil de

sensibilité des bactéries courantes a rapporté, entre 2013 et 2014, un taux de résistance du *Streptococcus pneumoniae* aux pénicillines (pénicilline V et amoxicilline) étaient de 12 % dans les urines prélevées à l'urgence ou en externe chez des femmes âgés de 16 à 60 ans(51). Les maladies chroniques (l'asthme, les infections à VIH, les maladies cardiaques, respiratoires chroniques, l'épilepsie, la maladie de parkinson, etc.), la consommation du tabac ainsi que la prise de l'alcool sont des facteurs de risque de survenue de la pneumonie acquise communautaire(65, 67) .

2.2.2.3 Lignes directrices pour le traitement des infections respiratoires durant la grossesse

Les médicaments recommandés pour le traitement de la pneumonie communautaire acquise en milieu ambulatoire chez l'adulte sont les macrolides (azithromycine, clarithromycine ou érythromycine) en première intention et en deuxième intention chez des individus en santé et sans antibiotiques au cours des trois derniers mois. En présence de comorbidités ou d'antécédents de prise d'antibiotiques dans les trois derniers mois, les antibiotiques recommandés sont une fluoroquinolone respiratoire (moxifloxacine ou lévofloxacine), l'amoxicilline (à hautes doses), l'amoxicilline avec l'acide clavulanique et la céfuroxime(68, 69). Cependant, des lignes directrices claires pour le traitement de la pneumonie acquise communautaire (PAC) durant la grossesse ne semblent pas être disponibles dans la littérature.

2.2.3 La vaginose bactérienne

2.2.3.1 Définition

La vaginose bactérienne est un déséquilibre de la flore vaginale qui entraîne une disparition des lactobacilles au profit de la flore anaérobie(70, 71). Elles peuvent être asymptomatiques ou se

présenter sous forme de pertes vaginales blanches ayant une odeur nauséabonde (odeur de poisson)(72).

2.2.3.2 Épidémiologie

La prévalence de la vaginose bactérienne durant la grossesse varie entre 10 à 30 %(73, 74). La prolifération de la flore anaérobie est souvent polymorphe; cependant, le germe le plus fréquent est le *Gardnerella vaginalis*(75, 76). Les facteurs de risque généralement associés à cette infection sont l'ethnicité, le nombre de partenaires sexuelles, l'activité sexuelle, l'âge, le niveau d'éducation, les douches vaginales et le tabagisme(74, 77, 78).

2.2.3.3 Lignes directrices pour le traitement de la vaginose bactérienne durant la grossesse

Les traitements recommandés durant la grossesse pour le traitement de la vaginose bactérienne comprennent l'utilisation de la métronidazole ou la clindamycine par voie orale(79).

2.2.4 Les infections transmissibles sexuellement et par le sang (ITSS)

2.2.4.1 Définition

Dans cette thèse, nous décrivons les ITSS d'origine bactérienne. Les infections à *Chlamydia trachomatis* se caractérisent par des écoulements vaginaux, des douleurs lors de la miction, lors de l'acte sexuel ou des douleurs pelviennes et parfois des saignements vaginaux anormaux(80). Ces infections peuvent également être asymptomatiques(80). Les infections à *Neisseria gonorrhoeae* présentent une symptomatologie similaire à celle des infections à *Chlamydia trachomatis* (81).

2.2.4.2 Épidémiologie

La prévalence de la chlamydie chez les femmes enceintes de moins de 25 ans est estimée entre 4.5 et 9.1 % en Allemagne et aux Pays-Bas(82, 83). Cette prévalence est estimée à 4.1% au Québec(84). En ce qui concerne la gonorrhée, elle varie entre 0.5 et 7 %(85). Le *Chlamydia trachomatis* et le *Neisseria gonorrhoeae* sont les bactéries responsables de ces ITSS. Le système canadien de surveillance de la résistance aux antimicrobiens a rapporté, en 2014, que 18,2 % des isolats étaient résistants à la pénicilline, 47,3 % étaient résistants à la tétracycline, 32,0 % étaient résistants à l'érythromycine et 34,0 % étaient résistants à la ciprofloxacine(50).

/La proportion d'isolats de *N. gonorrhoeae* résistants à l'azithromycine a augmenté de 0,4 % en 2009 à 3,3 % en 2014(50). Les facteurs de risque rapportés dans la littérature pour ces ITSS sont l'âge (les personnes de moins de 25 ans sont plus susceptibles de développer une ITSS), les personnes ayant des antécédents d'ITSS, le nombre de partenaires sexuels ainsi qu'un bas niveau d'éducation(86).

2.2.4.3 Lignes directrices pour le traitement des ITSS d'origine bactérienne durant la grossesse

Les antibiotiques généralement recommandés pour le traitement des ITSS d'origine bactérienne durant la grossesse sont l'azithromycine, l'érythromycine, l'amoxicilline, la cefixime et ceftriaxone(87, 88).

2.2.5 La malaria

2.2.4.1 Définition

La malaria est une infection parasitaire qui se présente sous deux formes cliniques. La malaria non compliquée se caractérise par la survenue de fièvre, céphalées, frissons, arthralgies(30) La malaria compliquée se caractérise par la présence d'au moins un des signes suivants(30) : une altération de l'état de conscience ou des convulsions, une altération de la fonction rénale qui se traduit par une oligurie (diurèse <0.4 ml/kg de poids) ou par une augmentation de la créatinémie (créatinine >265 mmol/l), une acidose (pH < 7.3), hypoglycémie (glycémie <2.2 mmol/l), un œdème pulmonaire ou un syndrome de détresse respiratoire, une hémoglobinémie < 80 g/L, des saignements spontanés ou une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD), un état de choc hypovolémique (PA < 90/60 mm Hg), une hémoglobinurie (sans déficience en G6PD) et une parasitémie >10 %.

2.2.4.2 Épidémiologie

Près de 25 millions de femmes enceintes sont à risque de souffrir de paludisme chaque année en Afrique(89). Dans les régions à transmission modérée, la prévalence de la malaria durant la grossesse varie entre 10 à 65 %(90). Cependant, ces chiffres doivent être interprétés avec prudence d'autant plus que ces prévalences sont généralement estimées à partir de méthodes de diagnostics peu sensibles et spécifiques(91). Les germes responsables de cette maladie appartiennent à la famille des plasmodiums (*Plasmodium falciparum*, *ovale*, *malariae*, *vivax* et *knowlesi*) dont le plus important est le *Plasmodium falciparum*(30). Chaque année, on estime que près de 1 million de Canadiens vont dans les régions impaludées principalement pour des raisons professionnelles, de tourisme ou pour visiter leur famille dans leur pays d'origine(29, 36, 37). Les prévalences des infections transmissibles sexuellement par le sang (chlamydie, gonorrhée) et des infections du tractus génital (vaginose bactérienne) sont très élevées dans les

régions endémiques pour la malaria(92). Ainsi, parmi les stratégies pour prévenir la survenue de la malaria durant la grossesse en Afrique subsaharienne, l'OMS explore la possibilité d'associer l'azithromycine à la sulfadoxine-pyriméthamine (le traitement standard actuel pour la prévention de la malaria durant la grossesse) afin de protéger la femme enceinte contre ces infections qui sont également néfastes pour le fœtus(35). La résistance aux antipaludiques est un problème majeur de santé publique principalement en ce qui concerne les traitements utilisés pour la prévention de la malaria. Dans certaines régions d'Afrique (Afrique de l'Est), la prévalence des marqueurs de résistance du *P. falciparum* (dihydroptéroate synthase, dhps 540E) à la sulfadoxine-pyriméthamine dépasse les 50 %, ce qui plaide pour un remplacement de ce traitement par d'autres molécules plus efficaces pour réduire le risque de survenue de la malaria durant la grossesse(93).

La parité (les primipares sont plus enclines à souffrir de malaria durant la grossesse), l'âge (les enfants de moins de cinq ans), des traitements inefficaces (résistance), un niveau socio-économique bas ainsi qu'une faible prémunition (les voyageurs sont plus susceptibles de développer la malaria) sont des facteurs favorisant la survenue de la malaria(94).

2.2.4.3 Lignes directrices pour le traitement de la malaria durant la grossesse

Dans cette thèse, nous nous sommes intéressés au traitement utilisé dans la prévention de la malaria chez la femme enceinte. Le médicament recommandé actuellement par l'OMS est la sulfadoxine-pyriméthamine(95). Cependant, à cause de l'augmentation du taux de résistance des souches plasmodiales à ce médicament, l'azithromycine (en combinaison avec la sulfadoxine-pyriméthamine), la sulfaméthoxazole -triméthoprim (à cause de sa structure chimique similaire sulfadoxine-pyriméthamine) sont proposées comme de potentiels candidats pour remplacer la sulfadoxine-pyriméthamine(32-34).

2.2.6 Effet des infections non traitées sur la grossesse

Dans cette thèse, nous nous sommes intéressés particulièrement aux effets des infections bactériennes et de la malaria sur la grossesse. En général, les données de la littérature rapportent que les infections au cours de la grossesse, notamment les infections urinaires, respiratoires, ITSS, la malaria et les vaginose bactériennes sont associés à une augmentation statistiquement significative du risque de prématurité et de faible poids à la naissance(65, 96-99). Une méta-analyse a montré que les femmes enceintes ayant une bactériurie asymptomatique avaient 50% plus de risque d'avoir un bébé ayant un faible poids à la naissance et deux fois plus de risque d'avoir un bébé prématuré comparativement à celles qui n'ont pas cette infection(5). Par contre, une large étude populationnelle (n=473529) conduite à Taiwan n'a pas montré d'augmentation statistiquement significative du risque de prématurité, de faible poids à la naissance et du risque d'enfants nés petits pour l'âge(100). Cependant, ces résultats doivent être interprétés avec prudence parce qu'un devis transversal a été utilisé dans cette étude. Un tel devis n'est pas approprié à cause du fait qu'il est difficile de déterminer si l'exposition précède l'issue (temporalité). Une étude de cohorte prospective menée au Danemark a rapporté que les femmes ayant un diagnostic de vaginose bactérienne au deuxième trimestre de la grossesse avaient 95% plus de risque d'avoir un bébé prématuré et deux fois plus de risque d'avoir un bébé ayant un faible poids à la naissance(97). Une étude conduite à Baltimore à partir des cliniques de soins des ITSS a montré que les femmes enceintes souffrant de chlamydie avaient deux fois plus de risque d'avoir des enfants ayant un faible poids à la naissance et celles souffrant de gonorrhée avaient deux fois plus de risque d'avoir un enfant prématuré(99). On estime que le risque de faible poids à la naissance est trois fois plus élevé et le risque de prématurité est quatre fois plus

élevé chez les femmes souffrant de malaria (infection à *Plasmodium falciparum* principalement) dans des zones de hautes transmissions de la maladie en Papouasie-Nouvelle Guinée(98).

Les évidences actuelles supportent un lien entre la survenue de vaginose bactérienne, la malaria et la chlamydie durant la grossesse et l'augmentation statistiquement significative du risque d'avortement spontané(101, 102). Une étude cas-témoin (n= 1029) de femmes enceintes recrutées dans une unité d'obstétrique dans un hôpital en Belgique a montré que celles ayant un diagnostic de vaginose bactérienne avaient une cote six fois plus élevée d'avoir un avortement spontané comparativement à celles n'ayant aucun diagnostic de vaginose bactérienne.(103). Une étude cas-témoin (n=386) comprenant des femmes recrutées dans le département d'obstétrique de l'Hôpital Universitaire de Lausanne (Suisse) a rapporté que les femmes qui présentaient des anticorps IgG et IgA anti *Chlamydia trachomatis* (marqueurs de la présence d'une infection récente à Chlamydia) avaient une cote deux fois plus élevée d'avoir un avortement spontané(104). Une large étude de cohorte rétrospective menée à partir des dossiers médicaux de femmes enceintes (n=17613) ayant été suivies dans une unité de recherche sur la malaria en Thaïlande a montré que celles souffrant de malaria asymptomatique au premier trimestre de la grossesse avaient une cote trois fois plus élevée d'avoir un avortement spontané comparativement à celles qui n'avaient pas de malaria. Par contre, cette cote était quatre fois plus élevée chez celles souffrant de malaria symptomatique durant cette période(102).

Concernant les malformations congénitales, une étude cas-témoin (n= 3690), menée à partir des données du registre national de surveillance des malformations congénitales à Boston («National Birth Defects Prevention Study, NDPS»), a rapporté que les femmes enceintes souffrant d'infection urinaire au premier trimestre de la grossesse avaient 61% plus de risque de donner naissance à un bébé avec un syndrome hypoplasique du cœur gauche et deux fois plus

de risque d'avoir un enfant avec une communication inter auriculaire(105). Cependant, ces résultats doivent être interprétés prudemment parce que l'information sur l'infection urinaire a été obtenue en interrogeant les mères après la naissance de leurs enfants, ce qui peut potentiellement introduire un biais de rappel dans cette étude. Une étude cas-témoin utilisant les données du registre hongrois de surveillance des anomalies congénitales (« Hungarian Case-Control Surveillance of Congenital Abnormalities ») n'a pas observé d'association statistiquement significative entre la présence d'infection urinaire durant la grossesse et une augmentation du risque de malformations congénitales majeures ou de malformations congénitales cardiaques(106).

Une étude cas-témoin (n=790) conduite en Finlande a montré que les femmes ayant une infection de voies respiratoires supérieures au premier trimestre de la grossesse avaient deux fois plus de risque d'avoir un bébé avec un syndrome hypoplasique du cœur gauche(107). Néanmoins, l'information sur l'infection respiratoire a été rapportée par la mère trois mois après l'accouchement. Ceci pourrait potentiellement introduire un biais de rappel qui pourrait surestimer l'effet observé dans cette étude.

2.2.7 Effet des infections non traitées sur la mère

Les infections non traitées chez la mère peuvent entraîner des conséquences graves chez la mère(4, 108, 109). Une méta-analyse a montré que les femmes enceintes ayant une bactériurie asymptomatique définie par la présence de plus de 10^5 colonies de bactéries/ml dans les urines sans symptômes ni signes cliniques présentaient 20 à 30 fois plus de risque de développer une infection urinaire grave durant la grossesse nécessitant une hospitalisation (pyélonéphrite) comparativement aux femmes qui n'ont pas cette infection(4) Une autre méta-analyse a montré que les femmes enceintes ayant un diagnostic d'infection urinaire avaient 57% plus de risque

de développer une pré-éclampsie(108).Une étude de cohorte prospective (n=2607) menée dans trois hôpitaux universitaires à Boston a montré que les femmes enceintes ayant eu diagnostic d'une infection urinaire au troisième trimestre de la grossesse avaient trois fois plus de risque d'avoir une pré-éclampsie(109). Aucune association statistiquement significative n'a été rapportée entre la malaria, la vaginose bactérienne et la pneumonie à *chlamydia pneumoniae* et une augmentation du risque de pré-éclampsie(108).

Une étude de cohorte rétrospective (n=25746), menée à partir des données du registre périnatal de l'université de l'Illinois (« University of Illinois Perinatal Network database»), a montré que les femmes enceintes souffrant d'infection urinaire avant l'accouchement avaient deux fois plus de risque d'avoir une anémie et 60% plus de risque d'avoir une chorioamniotite(110). Une étude de cohorte (n= 744) conduite dans un hôpital universitaire au Soudan a montré que les femmes enceintes souffrant de malaria avaient 4.5 fois plus de risque d'avoir une anémie(111).

2.3 Descriptions des issues

Dans cette section, nous avons décrit les issues étudiées dans cette thèse (avortement spontané et malformations congénitales) ainsi que leurs facteurs de risque respectifs (Facteurs de risque disponibles et non disponibles dans la CGQ). Une description détaillée du faible poids à la naissance y est également rapportée.

2.3.1. Avortements spontanés

2.3.1.1 Définition

Selon l'OMS, l'avortement spontané est une expulsion non provoquée d'un embryon ou d'un fœtus avant qu'il soit viable, c'est-à-dire pesant moins de 500 grammes ou de moins 20

semaines de grossesse (moins de 22 semaines d'aménorrhée, c'est-à-dire 22 semaines à partir du premier jour des dernières règles)(112). Lorsque l'interruption de la grossesse est provoquée, on parle d'interruption volontaire de grossesse. (« Abortion »)(112). Il est généralement admis qu'un avortement spontané peut se présenter sous deux formes en fonction du moment de survenue(113). L'avortement spontané précoce qui survient au cours du premier trimestre de grossesse (avant 14 semaines d'aménorrhée). L'avortement spontané tardif (entre 14 et 22 semaines d'aménorrhée). Un avortement spontané se manifeste par des douleurs pelviennes intermittentes, des métrorragies et parfois des écoulements de liquide amniotique(114).

2.3.1.2 Épidémiologie

L'avortement spontané est l'issue de grossesse indésirable la plus fréquente chez la femme enceinte(115). On estime que la prévalence des avortements spontanés se situe entre 10% et 30 %(116, 117). Dans le cadre de cette thèse, nous avons considéré les avortements spontanés cliniquement décelables (6 à 7%), car ils sont issus de grossesses connues au préalable et identifiables dans la CGQ(14).

2.3.1.3 Les facteurs de risque des avortements spontanés

Les facteurs de risque des avortements spontanés rapportés dans la littérature sont décrits dans cette section : Un tableau résumant les données disponibles sur ces différents facteurs de risque disponibles et non disponibles dans la CGQ est également présenté à la fin de cette section (Tableau 1).

2.2.1.3.1 L'âge

Les évidences actuelles rapportent que l'âge avancé (âge ≥ 35 ans) est un facteur de risque de plusieurs issues indésirables de grossesse notamment les avortements spontanés(118-121). Certaines études ont montré que les femmes âgées de 35 ans et plus avaient une cote d'avoir un

avortement spontané plus élevé qui pouvait varier de 50% à 200% comparativement aux femmes moins âgées. Cette cote pourrait même être cinq fois plus élevée chez les femmes âgées de 40 ans et plus et elle était de neuf fois plus élevée chez celles qui sont en couple avec des hommes ayant 40 ans et plus(121).

Le risque d'avoir un avortement spontané était de deux fois plus élevée chez les jeunes femmes ayant moins de 15 ans et de 40% plus élevée chez les jeunes femmes ayant 15 à 17 ans comparativement aux femmes ayant entre 18 et 19 ans(122)

2.3.1.3.2 L'âge gestationnel

Il est admis que le risque d'avortement spontané varie en fonction de l'âge gestationnel de la grossesse. Une étude a montré que le risque d'avortement diminuait lorsque l'âge gestationnel augmentait. En effet, il était de 9.4 % à 6 semaines de gestation, 4.2 % à 7 semaines de gestation, 1.5 % à 8 semaines, 0.5 % à 9 semaines de gestation et 0.7 % à 10 semaines de gestation(123).

2.3.1.3.3 Le diabète

Il est maintenant établi qu'il existe un lien entre le taux d'hémoglobine glyquée à la conception et une augmentation du risque d'avortements spontanés. En effet, l'hémoglobine glyquée est un marqueur de la glycémie sur une longue période de temps (environ 2 à 3 mois). Il constitue à l'heure actuelle un outil indispensable pour établir si un diabète est équilibré ou non. Une cohorte (n=426) de femmes enceintes diabétiques participant à un projet de l'Université de Cincinnati sur le contrôle du diabète durant la grossesse a démontré que les femmes ayant un taux d'hémoglobine glyquée élevé au premier trimestre de la grossesse avaient 25% plus de risque d'avoir un avortement spontané comparativement à des celles dont le taux hémoglobine glyquée était dans les normes(124).

2.3.1.3.3 L'hypertension

Les données actuelles sur la relation entre l'hypertension artérielle non traitée et une augmentation du risque d'avortement spontané ne sont pas concluantes. Une étude de cohorte prospective (n=109932) menée dans deux hôpitaux au Royaume uni a montré que les femmes souffrant d'hypertension chronique avaient une cote 2.38 fois plus élevé plus d'avoir une mortinaissance. Cependant, aucune association statistiquement significative n'a été observée avec risque d'avoir un avortement spontané tardif (125). Une autre étude de cohorte (n=2940) conduite dans 15 villages sélectionnés aléatoirement dans la ville de Anhui (Chine) a rapporté que les femmes souffrant d'hypertension avaient 2.27 fois plus de risque de faire un avortement spontané comparées aux femmes non hypertendues(126).

2.3.1.3.4 L'asthme

L'asthme non contrôlé est associé à une augmentation statistiquement significative du risque d'avortement spontané. Une étude de cohorte rétrospective (n=49438) conduite à partir du jumelage des bases de données administratives du Québec a montré que les femmes asthmatiques avaient une cote de 41% plus élevée d'avoir un avortement spontané comparativement aux femmes non asthmatiques durant la grossesse(127). Une étude de cohorte rétrospective (n=281019) utilisant les bases de données cliniques au Royaume-Uni (« The Health Improvement Network » a montré que la cote d'avoir un avortement spontané était de 10% plus élevée chez les femmes asthmatiques (128) .

2.3.1.3.5 La dépression

Il est actuellement établi que la dépression traitée ou non est associée à une augmentation de plusieurs issues indésirables de grossesse. Une méta-analyse a montré que les femmes déprimées traitées avaient 45% plus de risque d'avoir un avortement spontané(129). Une étude

cas-témoin niché (n=5124) conduite à partir des données de la CGQ a montré que la dépression traitée était associée à une augmentation statistiquement significative du risque d'avortement spontané de 68%(130).

2.3.1.3.6 Le lupus érythémateux disséminé

Les données actuelles disponibles dans la littérature plaident en faveur d'une association entre le lupus érythémateux disséminé et une augmentation statistiquement significative du risque d'avortement spontané. Une récente méta-analyse a rapporté que le lupus érythémateux disséminé était associé à une augmentation statistiquement significative du risque d'avortement spontané de 51%(131).

2.3.1.3.7 Les désordres thyroïdiens

Les études actuelles ont montré un lien entre les désordres thyroïdiens durant la grossesse et une augmentation statistiquement significative du risque d'avortement spontané. Plusieurs études ont montré que les désordres thyroïdiens durant la grossesse étaient associés à une augmentation du risque d'avortement spontané(132-134). Une étude de cohorte (n=300) prospective menée dans le département d'obstétrique de l'Université de Pavia, en Italie, a montré que la présence d'anticorps thyroïdiens anti thyroïde peroxydase (TPO-a) ou d'anticorps anti récepteur de la thyrotropine (TR-a) étaient associés à une augmentation statistiquement significative de 2.78 fois du risque d'avortement spontané. Une étude de cohorte prospective (n=534) conduite dans une clinique au Brésil a rapporté que la présence des anticorps anti thyroïde peroxydase (TPO-a) était associée à une augmentation statistiquement significative du risque d'avortement spontané de 4.26 fois(132-134).

2.3.1.3.8 L'obésité

L'obésité constitue à l'heure actuelle un problème de santé publique majeure. Plusieurs études confirment le rôle de l'obésité dans la survenue de plusieurs issues indésirables de grossesse y compris les avortements spontanés(135-138). Une méta-analyse (n=14 études) a rapporté que l'obésité ($IMC \geq 30$) était associée à une augmentation statistiquement significative du risque d'avortement spontané de 21%(135). Une étude de cohorte prospective coréenne (n= 80 447) a montré que les femmes obèses avaient 10% plus de risque d'avoir un avortement spontané comparativement à celles qui avaient un poids normal(136).

2.3.1.3.9 L'alcool

Plusieurs études ont évalué l'association entre la consommation de l'alcool et le risque d'avortement spontané(139, 140). Cependant, les résultats sont contradictoires dû au fait que certaines études ont observé une association entre l'alcool et une augmentation du risque d'avortement spontané et d'autres n'ont pas trouvé d'association. Cette différence entre les études pourrait s'expliquer par la définition de la consommation d'alcool dans certaines de ces études qui n'avaient pas pris en compte la quantité et le type d'alcool consommés. Une étude de cohorte prospective (n=1061) utilisant des bases de données cliniques et administratives de San Francisco (« Kaiser Permanente Northern California ») a montré que les femmes enceintes qui consommaient quatre boissons et plus avaient 2.65 fois plus de risque d'avoir un avortement spontané(139). Cependant, 61% des femmes qui avaient eu un avortement spontané avaient été interrogés sur leur consommation d'alcool après leur avortement, ce qui pourrait introduire un biais de rappel dans cette étude également.

2.3.1.3.10 Le tabac

Les évidences actuelles suggèrent que la consommation du tabac est associée à une augmentation du risque d'avortement spontané(141-143).

Une méta-analyse a montré que le tabagisme actif durant la grossesse était associé à une augmentation statistiquement significative du risque d'avortement spontané de 32%(141).

Lorsqu'on considérait le tabagisme passif, ce risque était augmenté de 11%, mais il n'était pas statistiquement significatif(141).

2.3.1.3.11 La caféine

La caféine est très présente dans plusieurs boissons ou aliments consommés durant la grossesse (thé, café, chocolat, boissons énergisantes...), mais aussi dans certains médicaments qui sont vendus sans prescription(144). Les données disponibles dans la littérature n'ont pas permis de tirer de conclusion définitive sur la relation entre la consommation de la caféine et une augmentation du risque d'avortement spontané. La difficulté de mesurer la quantité de caféine consommée constitue la principale raison généralement évoquée dans la littérature. Une méta-analyse (n=26 études) a montré qu'une consommation de 100 g de caféine par jour était associée à une augmentation statistiquement significative du risque d'avortement spontané de 14%(145).

2.3.1.3.12 L'acide folique

L'association des obstétriciens et gynécologues américains (« The American College of Obstetrics and Gynecology ») recommande à toutes les femmes en âge de procréer ou qui planifie d'avoir une grossesse de consommer 400 µg (0.4 mg) d'acide folique par jour(146). La société des obstétriciens et des gynécologues du Canada (SGOC) recommande une consommation de 5 mg par jour à compter d'au moins trois mois avant la conception jusqu'à

dix à 12 semaines après la conception chez les femmes ayant eu une grossesse ou l'enfant était atteint d'une malformation du tube neural(147). S'il est admis que cette supplémentation est bénéfique dans la prévention de la survenue de malformations du système nerveux central, les données disponibles sur un effet protecteur de l'acide folique sur le risque de survenue d'avortement spontané ont montré des résultats contradictoires(148, 149). Une étude de cohorte prospective (n= 15950 grossesses) évaluant la santé des infirmières aux États-Unis (« The Nurses' Health Study-II ») a montré que les femmes ayant eu une supplémentation en acide folique de 730 µg et plus par jour avant leur grossesse avaient 20% moins de risque d'avoir un avortement spontané comparativement à celles qui n'avaient eu aucune supplémentation.(148) . Par contre, une méta-analyse du groupe Cochrane (n= 3 études) n'a pas observé d'association entre la supplémentation en acide folique et une diminution du risque d'avortement spontané(149).

2.3.1.3.13 Antécédents d'avortement spontané

Le stress joue un rôle important dans la survenue d'issues de grossesses indésirables(150, 151). La peur ou la culpabilité de perdre à nouveau sa grossesse sont de plus en plus incriminés comme de potentiels facteurs de risque d'avortement spontané. Une étude transversale (n=6442 femmes), réalisée à partir d'une série d'enquêtes nationales au Royaume-Uni, a montré que les femmes ayant eu au moins un avortement spontané lors d'une grossesse antérieure avaient une cote d'avoir un avortement spontané qui était de 84% plus élevée comparativement à celles qui n'avaient aucune histoire d'avortements spontanés(121). Cette cote d'avoir un avortement spontané augmentait de deux fois lorsque les femmes rapportaient avoir eu deux avortements spontanés lors des grossesses antérieures et de 3.87 fois lorsqu'elles rapportaient avoir eu trois avortements spontanés ou plus lors des grossesses antérieures(121).

2.3.1.3.14 Antécédents d'avortement planifiés

Les données de la littérature sur le lien entre des antécédents avortements planifiés et le risque d'avortement spontané ont rapporté des résultats contradictoires. Une étude transversale (n=6442 femmes) réalisée à partir d'une série d'enquêtes nationales au Royaume-Uni a montré que les femmes ayant eu au moins un avortement planifié lors d'une grossesse antérieure avaient une cote d'avoir un avortement spontané qui était de 61% plus élevée comparativement à celle des femmes qui n'avaient aucune histoire d'avortements planifiés(121). Par contre, une étude cas-témoin (=2325) conduite dans le département d'obstétriques d'un réseau d'hôpitaux à Milan en Italie n'a pas montré d'association entre un antécédent d'avortement planifié et une augmentation statistiquement significative du risque d'avortement spontané(152). Cependant, plusieurs limites méthodologiques ont été observées dans ces deux études, notamment le biais de rappel (les femmes ayant été interrogées sur des antécédents d'avortements planifiés après la survenue de l'issue) et un biais de désirabilité sociale (certaines femmes auraient pu cacher leurs antécédents d'avortements planifiés pour éviter d'être stigmatisé socialement).

2.3.1.3.15. L'endométriase

La plupart des études évaluant le lien entre l'endométriase et le risque d'issues indésirables de grossesse ne sont pas concluantes dû au fait que le diagnostic de certitude de cette condition repose sur une laparoscopie(153-155). Une étude de cohorte populationnelle (n=13655 femmes) basée sur le jumelage des données administratives écossaises a montré que la cote d'avortement spontané était de 76% plus élevée chez les femmes ayant eu un diagnostic d'endométriase diagnostique après une laparoscopie comparativement à celles qui n'avaient pas cette condition(156).

2.3.1.3.16 L'ethnicité

Plusieurs études ont montré que l'ethnicité joue un rôle important dans la survenue des issues indésirables de grossesse comme la prématurité et la restriction de croissance intra-utérine(157, 158). En revanche, très peu d'études ont évalué le lien entre l'ethnicité et le risque d'avortement spontané. Une étude de cohorte prospective (n=4070) composée de femmes (enceintes ou planifiant de tomber enceinte), recrutées dans la communauté dans trois états américains, a montré que les femmes de race noires avaient 93% plus de risque d'avoir un avortement spontané que les femmes blanches(159).

2.3.1.3.17 Le statut marital

Plusieurs études ont rapporté une relation entre le statut marital et une augmentation statistiquement significative du risque d'avortement spontané(113, 121, 160). Une explication possible à cette situation est liée au stress de la femme vivant seule qui doit faire face à ces nouvelles responsabilités de future mère. Une étude transversale (n=6442 femmes) réalisée à partir d'une série d'enquêtes nationales au Royaume-Uni a montré que la cote d'avoir un avortement spontané était de 73% plus élevé chez les femmes vivant seules comparativement à celles qui vivent en couple(121). Cependant, le devis transversal utilisé constituait une des principales limites de cette étude(121).

2.3.1.3.18 Le statut socio-économique

Il est actuellement que le statut socio-économique joue un rôle important dans la santé des individus. Il peut être mesuré par plusieurs facteurs notamment le revenu, le lieu de résidence ou le niveau d'éducation. Très peu d'études ont évalué spécifiquement le rôle du statut socio-économique dans la survenue des avortements spontanés. Une étude transversale (n=84531) menée dans 10 régions de Chine a montré que les femmes ayant un niveau

d'éducation (secondaire et plus) avaient une cote d'avoir un avortement spontané qui était de 10% moins élevé comparativement à celles des femmes ayant un niveau d'éducation plus bas (primaire et moins)(161). Les femmes résidant en milieu rural avaient une cote de 68% plus élevée d'avoir un avortement spontané comparativement à celles qui résidaient en milieu urbain. Cette étude a également démontré une diminution statistiquement significative du risque d'avortement spontané de 10% chez les femmes qui avaient un revenu plus élevé (≥ 20000 yuan) par année comparativement à celles qui avaient un revenu moins élevé ($<20\ 000$ yuan)(161). Ces résultats doivent cependant être interprétés avec prudence à cause du devis utilisé (étude transversale).

2.3.1.3.19 Les malformations utérines.

La relation entre la présence de malformations utérines et le risque d'avortement spontané a été évalué dans plusieurs études auparavant; cependant, les résultats demeurent contradictoires(162, 163). Les différences observées entre ces études sont dues au fait que la plupart d'entre elles n'avaient pas de groupe contrôle. De plus, certaines de ces études utilisaient un groupe témoin historique comme groupe de comparaison. Pour remédier à ces limites, une méta-analyse a inclus uniquement des études ayant des groupes contrôles sélectionnés dans la même population source et au même moment que les cas de malformations utérines. Ainsi, les résultats ont montré que la cote d'avoir un avortement spontané était de 2.89 fois plus élevée chez les femmes ayant certains types de malformations utérines comparativement à celles qui n'avaient aucune malformation utérine(164).

Tableau I. Facteurs de risque d'avortement spontané

Facteurs de risque	Risque d'avortement spontané RR ou OR (IC95%)	Inclus dans la CGQ	Non inclus dans la CGQ
Âge maternel	OR ajusté =1.50 (1.20-2.68)(114) OR ajusté =2.10 (p=0.001)(115)	X	
Diabète	OR ajusté= 1.25 (1.12 -1.40)(124)	X	
Asthme	OR ajusté= 1.41 (1.33-1.49)(127)	X	
Hypertension	RR ajusté=2.27 (1.27-4.04)(126)	X	
Dépression	OR ajusté=1.68 (1.38-2.06)(130)	X	
Lupus érythémateux disséminé	OR ajusté= 1.51 (1.26-1.82)(165)	X	
Désordres thyroïdiens	OR ajusté =2.78 (1.29-5.98)(165)	X	
Obésité	OR ajusté= 1.21 (1.15- 1.27)(132)		X
Alcool	OR ajusté=2.65 (1.38-5.10)(138) OR ajusté= 1.64 (1.23- 2.19)(139)		X
Tabac	OR ajusté =1.32 (1.21-1.44)(141)		X
Caféine	OR ajusté=1.14 (1.10, 1.19)(145)		X
Acide folique	OR ajusté=0.80 (0.71-0.90)(148)		X
Antécédent d'avortement spontané	RR ajusté : 1.84 (1.47- 2.31)(121)	X	
Endométriose	OR ajusté=1.76 (1.44-2.15) ¹⁵⁵	X	
Ethnicité	OR ajusté= 1.93 (1.48-2.51) ¹⁵⁸		X
Statut socio-économique	OR ajusté= 0.90 (0.82-0.98) ¹⁶¹	X	
Malformations utérines	RR ajusté= 2.89 (2.02-4.14) ¹⁶⁴	X	
Statut marital	OR ajusté =1.73 (1.25–2.38)(121)	X	
Vaginose bactérienne	OR ajusté =6.6 (2.1–20.9)(103) OR ajusté =2.3 (1.1–4.9)(104)		

2.3.2. Malformations congénitales

2.3.2.1 Définition

Les malformations congénitales sont des anomalies fonctionnelles, structurelles ou métaboliques qui sont présentes dès la naissance(166). Elles sont la conséquence d'un trouble du développement qui peut être d'origine intrinsèque (génétiques), extrinsèque (environnementales) ou même d'origine multifactorielle. Cependant, leur cause exacte reste généralement méconnue(166). On distingue deux types de malformations selon leur gravité: les malformations congénitales majeures sont des anomalies qui compromettent la santé du nouveau-né ou qui peuvent être létales. Les malformations congénitales mineures sont des anomalies qui n'ont aucune conséquence sur le pronostic vital. Elles sont généralement réparables et sont souvent méconnues.

Dans cette thèse, nous nous sommes particulièrement intéressés aux malformations congénitales majeures à cause du fardeau économique associé à leur prise en charge.

2.3.2.2 Épidémiologie

La prévalence des malformations congénitales dans le monde varie à cause de plusieurs facteurs. En effet, des différences ont été rapportées en fonction des types de populations étudiées, mais également en fonction des définitions utilisées par les systèmes de surveillance de ces anomalies(166). On estime que la prévalence des malformations congénitales majeures se situe entre 3 et 5%(25). Le Système canadien de surveillance périnatale (SCSP) de l'Agence de la santé publique du Canada a rapporté une prévalence qui varie entre 3 et 5% chez les nouveau-nés entre 1998 et 2009 (ces données ne prennent pas en compte le Québec)(26). Une étude conduite au Québec a montré une prévalence de 36.6 cas de malformations congénitales majeures pour 1000 naissances vivantes entre 1998-2008(167). Cependant, cette prévalence est

probablement sous-estimée. En effet, lorsqu'on considère les mortinaissances également, cette prévalence se situe entre 8 et 10 % au Canada(26). Une étude danoise estimant la prévalence des malformations congénitales chez des femmes ayant eu une interruption de grossesse au deuxième trimestre de grossesse a montré une prévalence de 14 %(27). Lorsque seules les malformations congénitales d'origine non chromosomique étaient prises en compte, cette prévalence était de 8 %(27). Une autre étude conduite aux États-Unis sur une période de 20 ans a évalué la prévalence des malformations congénitales sur des produits de conception non viable (avortement spontané)(168). Elle a montré une prévalence de 14.7 % pour un âge gestationnel estimé entre 2 et 8 semaines, 24.4 % pour un âge gestationnel estimé entre 9 et 13 semaines et 15.9 % pour un âge gestationnel estimé entre 14 et 18 semaines(168).

Les malformations congénitales concernent plusieurs systèmes et organes du corps humain. La classification internationale des maladies (CIM-10) les subdivise en 11 catégories: les malformations congénitales du système nerveux central (les anencéphalies et les spina-bifida); les malformations congénitales des yeux, des oreilles, du visage et du cou; les malformations congénitales du système circulatoire (les malformations congénitales du cœur, des valves et des vaisseaux); les malformations congénitales du système respiratoire; les fentes labiales et/ou palatines; les malformations congénitales du système digestif; les malformations congénitales des organes génitaux (hypospadias, cryptorchidie); les malformations congénitales du système urinaire; les malformations congénitales du système musculosquelettique; les autres malformations congénitales; les anomalies chromosomiques (Syndrome de Down).

Au Québec, une étude a montré que les malformations congénitales cardiaques (10.3 cas de malformations congénitales cardiaques pour 1000 naissances vivantes) ainsi que les malformations du système musculosquelettique (12.6 cas de malformations congénitales du

système musculosquelettique pour 1000 naissances vivantes) étaient les plus prévalentes entre 1998 et 2008)(167).

2.3.2.3 Facteurs de risque

Plusieurs facteurs seraient impliqués dans la survenue des malformations congénitales. En effet, il est admis que les malformations congénitales peuvent survenir avant la conception (origine héréditaire le plus souvent) ou au moment de la conception (anomalies dues à des aberrations chromosomiques ou des mutations géniques récentes). Cependant, les malformations congénitales surviennent le plus souvent après la conception entre la troisième et 16^e de grossesse (agents tératogènes par exemple)(166). Dans cette thèse, nous avons décrit les agents tératogènes susceptibles d'être associés à une augmentation statistiquement significative du risque des malformations congénitales.

2.3.2.3.1 L'âge

L'âge avancé (âge ≥ 35 ans) joue un rôle important dans la survenue des malformations congénitales(169, 170). Une étude de cohorte prospective (n=102728 grossesses) conduite au département d'obstétriques de l'hôpital Parkland à Dallas a montré une augmentation statistiquement significative du risque de pieds bots de 2.96 fois chez les femmes âgées de 35 ans et plus comparativement à celles dont l'âge était situé entre 20 et 24 ans. Une augmentation statistiquement significative des malformations cardiaques de 3.95 fois a rapporté chez les femmes âgées de 40 ans et plus comparativement à celles dont l'âge était situé entre 20 et 24 ans également(169, 170).

2.3.2.3.2 Le sexe du bébé

Le lien entre le sexe et une augmentation statistiquement significative du risque de malformations congénitales a été observé dans plusieurs études(171, 172). Cependant, plusieurs

limites méthodologiques étaient présentes dans plusieurs d'entre elles, notamment le manque d'ajustement pour les autres facteurs de risque des malformations congénitales. Une étude de cohorte rétrospective (n=794 169) utilisant les bases de données cliniques au Royaume-Uni (« The Health Improvement Network ») a montré une augmentation statistiquement significative de 26% du risque de malformations congénitales chez les garçons après avoir ajusté pour un grand nombre de facteurs de risque. Une augmentation statistiquement significative de 29% et 53% a également été rapportée respectivement pour les malformations digestives et les malformations musculosquelettiques(173).

2.3.2.3.3 Le diabète

Les évidences actuelles suggèrent qu'il existe un lien entre le diabète sucré non contrôlé et une augmentation statistiquement significative du risque de plusieurs malformations congénitales incluant les malformations cardiaques, intestinales et les malformations du tube neural(174-176). Une étude de cohorte (n= 2 043548 enfants) utilisant les bases de données administratives du Danemark a montré que les enfants des femmes ayant un diabète sucré non contrôlé avaient quatre fois plus de risque d'avoir une malformation cardiaque comparativement aux enfants nés de mères non diabétiques. Une augmentation statistiquement significative de 2.79 fois du risque de communication inter auriculaire ainsi qu'une augmentation de 4.43 du risque de communication interventriculaire avaient également été rapportées dans cette étude(174).

2.3.2.3.4 Le tabac

La consommation de tabac durant la grossesse est un facteur de risque de malformations congénitales(177, 178). Une méta-analyse (n=172 études) a montré une augmentation statistiquement significative de 9%, 16% ,28%,33% et 13% respectivement du risque des

malformations cardiaques, malformations musculosquelettiques, pieds bots, craniosynostose ainsi que de cryptorchidie chez les enfants nés de femmes qui avaient consommé du tabac durant la grossesse comparativement à celles qui n'avaient pas consommé du tabac durant cette période(177).

2.3.2.3.6 L'hypertension

Les données disponibles dans la littérature ont montré que l'hypertension traitée ou non traitée est associée à une augmentation statistiquement significative du risque de certaines malformations congénitales spécifiques (hypospadias)(179, 180). Une étude cas-témoin (n=12821 enfants) utilisant les données du registre de surveillance des malformations congénitales à Boston (« Slone Epidemiology Center Birth Defects ») a montré une augmentation statistiquement significative du risque d'hypospadias de 2.9 fois chez les femmes ayant une hypertension traitée ou non comparativement à celles qui n'étaient pas hypertendues(179). Le risque d'hypospadias était également augmenté de 2.1 fois chez des femmes hypertendues dans une étude cas-témoin qui étudie les facteurs de risque des malformations congénitales aux États-Unis (« National Birth Defects Prevention Study »)(180).

2.3.2.3.7 L'asthme

Les études évaluant le lien entre l'asthme et le risque de malformations congénitales ne sont pas concluantes. La petite taille d'échantillon, la définition de l'asthme utilisée et le manque d'un groupe de contrôle adéquat constituent les principales limites observées dans ces études(181-183). Une étude de cohorte rétrospective comprenant des femmes asthmatiques (n=36587) sélectionnées à partir des données administratives du Québec (« The Quebec Asthma and Pregnancy Database ») a montré une augmentation statistiquement significative du risque de malformations congénitales majeures de 64% uniquement chez des femmes ayant des

exacerbations sévères de leur asthme au premier trimestre de la grossesse comparativement à celles qui n'avaient aucune exacerbation. Aucune association n'avait été observée entre les femmes ayant des exacerbations modérées et une augmentation statistiquement significative du risque de malformations congénitales majeures(184).

2.3.2.3.8 La dépression

Les études évaluant l'association entre la dépression traitée et une augmentation statistiquement significative du risque de malformations congénitales ont montré des résultats contradictoires dans la mesure où certaines études ont montré des associations et d'autres n'ont observé aucune association(185-187). Cependant, même dans les études ne montrant pas d'association, une tendance à une augmentation du risque était généralement rapportée. Une méta-analyse a montré une augmentation statistiquement significative de 23% du risque de malformations congénitales chez des femmes déprimées traitées avec la paroxétine(185). Le risque de malformations congénitales était également augmenté de 28% chez des femmes ayant été traitées avec cet antidépresseur comparativement à des femmes non traitées(185). Une étude de cohorte populationnelle (n=18487grossesses) comprenant des femmes déprimées sélectionnées à partir de la CGQ a montré une augmentation statistiquement significative de 36% du risque de malformations congénitales chez des femmes ayant été exposées au citalopram au premier trimestre de la grossesse(186). Une augmentation statistiquement significative de 45% du risque de malformations cardiaques avait été observé chez celles ayant été traitées avec la paroxétine(186).

2.3.2.3.9 Le lupus érythémateux disséminé

Le lupus érythémateux disséminé est de plus en plus fréquent chez les femmes en âge de procréer(188). Plusieurs études ont montré que cette maladie auto-immune peut entraîner des conséquences graves sur le fœtus ; cependant, les données étaient limitées à certaines régions. Une méta-analyse (n=3 études) a rapporté une augmentation statistiquement significative de 2.63 fois du risque de malformations congénitales chez des femmes ayant un lupus érythémateux disséminé comparativement à celles qui ne souffraient pas de cette condition(165).

2.3.2.3.10 Les désordres thyroïdiens

L'hyperthyroïdie est parmi les désordres endocriniens les plus fréquents durant la grossesse(189). Une hyperthyroïdie non traitée expose la mère et le fœtus à des conséquences néfastes notamment une insuffisance cardiaque, prématurité et faibles poids à la naissance. Cependant le traitement de cette condition pourrait également entraîner des conséquences graves chez le fœtus. Une étude de cohorte populationnelle (n=817093 enfants) utilisant les bases de données administratives du Danemark a montré une augmentation statistiquement significative de 66% du risque de malformations congénitales chez femmes traitées avec la méthimazole ou carbimazole comparativement à des femmes ne souffrant pas d'hyperthyroïdie et n'ayant aucun antithyroïdien de synthèse. Une augmentation statistiquement significative de 41% du risque de malformations congénitales avait également été observée chez les femmes ayant été traitées avec le propylthiouracile(190).

2.3.2.3.10 L'obésité

La prévalence de l'obésité augmente de plus en plus dans la population générale, mais aussi chez les femmes en âge de procréer(191). Plusieurs études ont démontré que les femmes

obèses étaient à risque de développer des complications maternelles (pré-éclampsie, diabète gestationnel, etc.) et des complications pour l'enfant (malformations congénitales, macrosomie, prématurité.)(192-194). Une méta-analyse (n=14 études) a montré que les femmes ayant une obésité sévère (IMC \geq 40) avaient 39% plus à risque d'avoir des enfants ayant des malformations congénitales majeures et 94% d'avoir des enfants ayant des malformations cardiaques comparativement à des femmes ayant un poids normal (IMC: 18.5-24.9)(195). Une augmentation statistiquement significative de 15% du risque de malformations congénitales avait été observée chez les femmes ayant une obésité modérée (IMC \geq 30-39) comparativement à celles qui avaient un poids normal(195).

2.3.2.3.11 L'alcool

Certaines évidences ont rapporté une association entre la prise d'alcool au premier trimestre de grossesse et une augmentation statistiquement significative du risque de malformations congénitales; cependant, plusieurs de ces données proviennent de recherches réalisées sur des populations déjà à risque(196, 197). De plus, la fenêtre d'exposition à l'alcool durant la grossesse n'était pas disponible dans ces études. Une étude de cohorte populationnelle composée de femmes non autochtones sélectionnées aléatoirement à partir des bases de données administratives en Australie a montré une augmentation statistiquement significative de 4.6 fois du risque de malformations congénitales chez des femmes ayant rapporté avoir consommé de l'alcool au premier trimestre de grossesse(198). Toutefois, ces résultats doivent être interprétés avec prudence, car les données sur la consommation d'alcool avaient été collectées 3 mois après la naissance de l'enfant.

2.3.2.3.12 La caféine

La consommation de la caféine durant la grossesse est très importante parce qu'elle est très présente dans plusieurs boissons ou aliments notamment: le thé, café, chocolat, soda(144). Des études animales ont montré que la caféine consommée à des doses élevées (100 to 200 mg/kg) pourrait augmenter le risque de certaines malformations congénitales spécifiques comme les malformations touchant les membres, les fentes palatines et les malformations du système nerveux central(199). Une étude cas-témoin étudiant les facteurs de risque des malformations congénitales aux États-Unis (« National Birth Defects Prevention Study ») a noté une augmentation statistiquement significative de 50% du risque de malformations congénitales touchant les membres chez des femmes ayant rapporté avoir consommé du café (10–<100mg par jour) comparativement à celles n'ayant pas consommé du café ou ayant consommé moins de 10mg(200).

2.3.2.3.13 L'acide folique

Les bénéfices d'une supplémentation en acide folique dans la prévention de la survenue de malformations du système nerveux central ont largement été démontrés dans la littérature(147). En ce qui concerne le lien entre une supplémentation en acide folique durant la grossesse et une diminution statistiquement significative du risque de malformations cardiaques, les résultats étaient contradictoires. Ainsi, une méta-analyse (n=20 études) a montré une diminution statistiquement significative de 40% du risque de malformations congénitales cardiaques chez des femmes ayant eu une supplémentation en acide folique durant la grossesse(201).

2.3.2.3.14 L'endométriase

La plupart des études évaluant le lien entre l'endométriase et le risque d'issues indésirables de grossesse ne sont pas concluantes due au fait que le diagnostic de certitude de cette condition repose sur une laparoscopie(153-155). Une étude cas-témoin, menée à partir du registre de surveillance des malformations congénitales en Hongrie, a montré une augmentation statistiquement significative de 2.42 fois du risque de cryptorchidie chez des femmes ayant eu un diagnostic d'endométriase identifié à partir des dossiers patients de ces femmes. Cependant, aucune information sur la manière dont le diagnostic a été posé n'avait été rapportée dans cette étude(202).

2.3.2.3.15 L'ethnicité

L'ethnicité joue un rôle important dans la survenue des malformations congénitales(203, 204). Une étude de cohorte populationnelle (n=1 048 252 enfants) conduite à partir des dossiers de patients hospitalisés aux États-Unis (« Nationwide Inpatient Sample ») a montré que les femmes afro-américaines avaient 10 % moins de risque d'avoir un enfant avec une malformation cardiaque comparativement aux femmes caucasiennes ; cependant, lorsqu'on considérait les malformations musculosquelettiques, le risque était 20% plus élevé chez les femmes afro-américaines comparées aux femmes caucasiennes(205). Toutefois, les résultats observés pourraient s'expliquer par d'autres facteurs de risque de malformations congénitales (âge, la prise d'acide folique, etc.) qui n'ont pas été pris en compte dans cette étude.

2.3.2.3.16 Le statut socio-économique

Il est actuellement que le statut socio-économique joue un rôle important dans la santé des individus. Il peut être mesuré par plusieurs facteurs, notamment le revenu ou le niveau d'éducation. Une méta-analyse (n=33 études) a rapporté que le niveau d'éducation était associé

à une augmentation statistiquement significative de 11% du risque de malformations cardiaques. Cette étude a également observé que le revenu était associé à une augmentation statistiquement significative de 5% du risque de malformations cardiaques (OR ajusté= 1.11; IC 95 % : 1.03-1.21)(206).

2.3.2.3.18 Les grossesses gémellaires

La prévalence des grossesses gémellaires est estimée à 3% aux États-Unis et elle est actuellement en pleine augmentation due à l'utilisation des techniques de procréation assistée(207). Une méta-analyse a montré que les enfants issues de grossesses gémellaires monochorioniques étaient 9.18 fois plus à risque d'avoir des malformations cardiaques comparés aux enfants issus d'une grossesse unique(208).

Tableau II. Facteurs de risque de malformations congénitales

Facteurs de risque	Risque d'avortement spontané RR ou OR (IC95%)	Inclus dans la CGQ	Non inclus dans la CGQ
Âge maternel	OR ajusté=3.95(1.70-9.17)(169)	X	
Sexe du bébé	OR ajusté=1.26 (1.23-1.30)(173)	X	
Diabète	RR ajusté=4.00 (3.51-4.53)(174)	X	
Asthme	OR ajusté= 1.64 (1.02-2.64)(184)	X	
Hypertension	OR ajusté= 2.1 (1.6-2.9)(180) OR ajusté=2.9 (1.1-7.4)(179)	X	
Dépression	OR ajusté =1.23 (1.10-1.38)(185)	X	
Lupus érythémateux disséminé	OR ajusté= 2.63 (1.93-3.58)(165)	X	
Désordres thyroïdiens	OR ajusté =1.66 (1.35-2.04)(190)	X	
Obésité	OR ajusté =1.39 (1.31-1.47)(195)		X
Alcool	OR ajusté= 4.6 (1.5-14.3)(198)		
Tabac	OR ajusté= 1.09 (1.02-1.17) ¹⁷⁷		X
Caféine	OR ajusté= 1.50 (1.2-2.0)(200)		X
Acide folique	OR ajusté=0.60 (0.49-0.71)(201)		X
Endométriose	OR ajusté=2.42 (1.71-3.42)(202)	X	
Ethnicité	OR ajusté= 0.9 (0.8-0.9)(205)		
Statut socio- économique	OR ajusté= 1.11 (1.03-1.21)(206)	X	
Grossesses gémellaires monochorioniques	RR ajusté= 9.18 (5.51-15.29)(208)	X	

Tous les facteurs de risque d'avortement spontané et de malformations congénitales qui ont été décrits ci-haut ont été utilisés pour la plupart comme de potentiels facteurs de confusion dans le premier et le deuxième volet de cette thèse à l'exception de ceux qui ne sont pas disponibles dans le CGQ (l'alcool, le tabac, l'obésité, le café, etc.).

2.3.3 Le faible poids à la naissance

2.3.3.1 Définition

Le faible poids à la naissance se définit par un poids à la naissance plus petit que 2,500 g pour tout nouveau-né vivant quel que soit l'âge gestationnel(209). Ainsi, le faible poids à la naissance peut être la conséquence de la prématurité ou d'une restriction de croissance intra-utérine ou des deux évènements combinés(209).

2.3.3.2 Épidémiologie

La prévalence du faible poids à la naissance se situe entre 13% et 15% en Afrique subsaharienne et elle est de 7 % en Europe et de 7.7 % en Amérique du Nord(209). On estime que chaque jour, 4 millions d'enfants naissent avec un faible poids à la naissance en Afrique subsaharienne dont 560 000 (14 %) sont dues à la malaria(210). De plus, 11 % des décès néonataux liés au faible poids à la naissance seraient dus à cette maladie(210). Compte tenu de la prévalence élevée du faible poids à la naissance dans les régions où sévit la malaria, il serait indispensable de mettre en place des stratégies pour prévenir la survenue de cette issue indésirable de grossesse. Parmi les stratégies en cours d'évaluation par l'OMS pour prévenir la survenue de la malaria chez la femme enceinte figure l'utilisation de certains antibiotiques, notamment l'azithromycine et la sulfaméthoxazole-triméthoprim.

Ainsi, dans le deuxième volet cette thèse, nous sommes intéressés à déterminer la meilleure des stratégies à utiliser pour prévenir la malaria durant la grossesse en réalisant une méta-analyse.

2.4 Association entre l'utilisation des antibiotiques et le risque d'issues indésirables de grossesse (avortements spontanés et malformations congénitales)

Dans cette section, nous avons décrit toutes les études qui ont évalué le lien entre l'utilisation des antibiotiques durant la grossesse et le risque d'issues indésirables de grossesse. Ces études sont présentées en fonction des classes d'antibiotiques que nous avons évaluées dans cette thèse. Nous avons réalisé une revue exhaustive de la littérature qui a consisté d'abord à définir une stratégie de recherche à l'aide de l'acronyme PICOS pour chaque classe d'antibiotique et chaque issue (avortement spontané et malformations congénitales). Ensuite, nous avons sélectionné les études d'intérêt en utilisant des mots clés pour chaque classe d'antibiotiques et pour chaque issue dans PubMed et Embase. Nous avons par la suite consulté les références de chaque étude sélectionnée au préalable pour identifier d'autres études qui auraient pu échapper à notre stratégie de recherche (effet boule de neige). Les détails concernant cette revue de la littérature ainsi que les stratégies de recherche utilisées se trouvent dans les annexes de cette thèse.

2.4.1 Association entre l'utilisation des antibiotiques et le risque d'avortement spontané

2.4.1.1. Les pénicillines

Les données actuelles sur le lien entre l'utilisation des pénicillines durant la grossesse et une augmentation statistiquement significative du risque d'avortement spontané sont rassurantes. La plupart des évidences proviennent d'études de cohorte populationnelle qui sont formées par le jumelage de plusieurs bases de données administratives (bases de données des

prescriptions, le registre des naissances du Danemark et le registre des hospitalisations) qui contiennent des renseignements sur toutes les prescriptions reçues par la mère durant grossesse au Danemark(211-213).

La première étude de cohorte populationnelle conduite au Danemark et évaluant 147 femmes enceintes exposées à l'amoxicilline au premier trimestre de la grossesse n'a pas montré une association entre l'utilisation de cette pénicilline et une augmentation statistiquement significative du risque d'avortement spontané (OR ajusté pour l'âge maternel = 0.89; IC 95%: 0.66-1.18)(213). Andersen et coll. ont rapporté des résultats similaires au Danemark en comparant 33 469 femmes enceintes ayant reçu une prescription de phénoxyéthylpénicilline à 898 035 femmes enceintes n'ayant reçu aucune prescription de cet antibiotique durant la même période (HR ajusté pour l'âge maternel; éducation, revenu, nombre d'avortements spontanés antérieurs =1.00; IC 95 % : 0.96-1.04)(212). Aucune différence statistiquement significative n'a été observée dans la prévalence des avortements spontanés lorsque 4584 femmes enceintes exposées à l'amoxicilline avaient été comparées à 926920 non exposées à l'amoxicilline durant la même période (HR ajusté pour l'âge maternel; éducation, revenu, nombre d'avortements spontanés antérieurs = 0.92; IC 95 % : 0.82-1.04)(214). Nørgaard et al. n'ont pas trouvé un lien entre l'utilisation de la phénoxyéthylpénicilline au premier trimestre de la grossesse et une augmentation statistiquement significative du risque d'avortement spontané (OR ajusté pour l'âge maternel, l'utilisation des antidiabétiques, l'utilisation des antiépileptiques =1.03; IC 95%: 0.41-1.04). Par contre, une augmentation non significative de deux fois de la cote d'avoir un avortement spontané a été observée chez les femmes enceintes exposées à la pivmecillinam (OR ajusté= 2.03; IC 95 % : 0.77-5.33, 5 cas exposés) comparativement à celle des femmes non-exposées. Cependant, il était difficile d'affirmer que la pivmecillinam avait été prescrite avant

la survenue de l'avortement spontané. Ainsi, un biais protopathique ne pourrait pas être exclu de cette étude(211). Une étude conduite à partir des données provenant d'un essai clinique évaluant le traitement de la syphilis maternelle en Afrique du Sud a rapporté que pour chaque dose additionnelle, les femmes traitées avec la benzathine pénicilline avaient une cote d'avoir un avortement spontané qui était de 34% moins élevée comparée à la cote de celles qui ne prenaient aucun traitement (OR ajusté pour l'âge maternel, la gravidité, l'âge gestationnel et une histoire d'avortements spontanés = 0.66; IC 95 % : 0.52–0.83)(215). Une autre étude de cohorte rétrospective (n=1174 femmes) évaluant l'utilisation des antibiotiques en prophylaxie chez des femmes ayant passé une amniocentèse n'a pas montré de lien entre l'utilisation de la combinaison amoxicilline-clavulanate et une augmentation statistiquement significative du risque d'avortement spontané (RR brut= 0.27, IC 95 % : 0.04–2.13, 1 cas exposé). Cependant, aucun potentiel facteur de confusion n'avait été pris en compte dans cette étude et un seul cas d'avortement spontané avait été exposé(216).

2.4.2.2 Les macrolides

Les évidences actuelles sur l'association entre l'utilisation des macrolides et une augmentation statistiquement significative du risque d'avortement spontané proviennent des études de cohorte populationnelle qui sont formées par le jumelage de plusieurs bases de données administratives contenant des renseignements sur toutes les prescriptions reçues par la mère durant la grossesse. Elles proviennent également des études menées à partir des données des services d'informations sur les tératogènes utilisés durant la grossesse. Ces services sont destinés à fournir de l'information aux femmes enceintes et aux professionnels de santé.

Une étude de cohorte populationnelle conduite au Danemark à partir des bases de données administratives a montré que l'utilisation de la clarithromycine (n= 401) au premier

trimestre de la grossesse était associée à une augmentation du risque d'avortement spontané de 56% (HR ajusté pour l'âge maternel; éducation, revenu, nombre d'avortements spontanés antérieurs =1.56; IC 95 % :1.14 -2.13, 40 cas exposés); mais cette association n'était pas présente chez des femmes exposées à l'érythromycine (HR ajusté pour l'âge maternel; éducation, revenu, nombre d'avortements spontanés antérieurs =1.00; IC 95 % : 0.92 -1.10). Toutefois, plusieurs limites méthodologiques ont été observées dans cette étude, notamment le manque d'ajustement pour les infections maternelles qui pourraient potentiellement expliquer ces résultats (un biais d'indication). Il est possible que les macrolides aient été prescrits pour traiter les symptômes d'un avortement spontané (douleurs abdominales), ce qui pourrait introduire un biais protopathique. De plus, l'absence de données sur d'importants facteurs de confusion comme l'alcool, le tabac, l'obésité ainsi que les comorbidités maternelles (diabète, hypertension, asthme, dépression, etc.) constituait une autre limite de cette étude(212). Une étude de cohorte (n=265 femmes) évaluant l'exposition gestationnelle de la clarithromycine durant le premier trimestre en utilisant des données provenant des services d'informations sur les tératogènes utilisés durant la grossesse avait rapporté une augmentation statistiquement significative de 2.33 fois du risque d'avortement spontané comparativement à des femmes ayant utilisé des antibiotiques non tératogènes. (RR brut= 2.33; IC 95 % : 1.18-4.60, 22 cas exposés)(217). Cependant, le manque d'ajustement pour des facteurs de confusion ainsi que la présence du biais de rappel potentiel (les femmes étaient interrogées sur leur statut d'exposition après la survenue de l'issue, ce qui pourrait surestimer l'effet observé) n'avaient pas permis de tirer des conclusions.

Une étude de cohorte rétrospective (n=1430 femmes) évaluant l'utilisation des antibiotiques en prophylaxie chez des femmes ayant passé une amniocentèse a montré une augmentation non

significative de 66% du risque d'avortement spontané chez les utilisatrices de l'azithromycine comparativement aux non-utilisatrices d'antibiotiques. Cependant, aucun facteur de confusion potentiel n'avait été pris en compte dans cette étude (RR brut= 1.66; IC 95 % : 0.71-3.88, 11 cas exposés)(216). Au Canada, une étude de cohorte (n=230 femmes) conduite par le service d'informations sur les tératogènes utilisés durant la grossesse, basé à Toronto (Motherisk), a montré une augmentation non significative de deux fois le risque d'avortement spontané lorsque des femmes ayant rapporté l'utilisation de l'azithromycine au premier trimestre de grossesse avaient été comparées à des femmes enceintes ayant utilisé des antibiotiques non tératogènes pour une indication similaire (RR brut =2.04; IC 95 % : 0.45-9.33, 6 cas exposés)(218). Une étude de cohorte (n=331 femmes) utilisant les données de plusieurs services d'informations sur les tératogènes a rapporté une augmentation non significative de 81% du risque d'avortement spontané chez femmes exposées aux macrolides comparées à celles exposées à d'autres antibiotiques (RR brut=1.81; IC 95%: 0.74-4.74, 9 cas exposés). Toutefois, dans ces deux études, la puissance statistique était faible (le nombre de cas exposés à l'azithromycine était trop petit pour déceler une différence statistiquement significative entre les groupes de comparaisons); les données sur l'exposition et l'issue étaient rapportées par la mère et les facteurs de confusion n'avaient pas été pris en compte également(219). Une étude de cohorte utilisant également les données de plusieurs services d'informations sur les tératogènes avec une plus grande taille d'échantillon (n=1284) n'a pas observé d'association entre l'utilisation de l'azithromycine et une augmentation statistiquement significative du risque d'avortement spontané (RR brut= 1.13; IC 95%: 0.76 -1.69, 39 cas exposés). Cependant, les données sur l'utilisation de l'azithromycine et sur l'issue de la grossesse avaient été rapportées par la mère, ce qui pourrait introduire un biais d'information dans cette étude(220).

2.4.2.3 *Les quinolones*

Très peu de données existent dans la littérature sur le lien entre l'utilisation des quinolones durant la grossesse et le risque d'avortement spontané. Les données disponibles proviennent des services d'informations sur les agents tératogènes utilisés durant la grossesse(221, 222).

Une étude de cohorte prospective conduite par les services d'informations sur les agents tératogènes utilisés durant la grossesse, basés à Berlin, a montré que l'exposition aux fluoroquinolones au 1er trimestre de la grossesse (n=949) n'était pas associée à une augmentation statistiquement significative du risque d'avortement spontané (OR ajusté pour l'âge maternel, alcool, tabac, nombre d'avortements spontanés antérieurs = 1.01; IC 95 % : 0.8-1.3, 87 cas exposés)(221). Cependant, les données sur l'exposition étaient rapportées par la mère dans cette étude d'où un risque possible d'erreur de classification non-différentielle de l'exposition. Il n'est pas clair si les indications d'utilisation des quinolones avaient été prises en compte pour construire le score de propension dans cette étude. De plus, il a été démontré que les femmes qui appellent les services d'informations sur les tératogènes présentent généralement des caractéristiques différentes de celles de la population générale. Une autre étude de cohorte prospective et multicentrique menée par plusieurs services d'informations sur les tératogènes utilisés durant la grossesse basés en Amérique du Nord (Canada et États-Unis) et en Italie avait rapporté une augmentation non significative de 80% du risque d'avortement spontané chez les 200 femmes enceintes exposées aux quinolones au premier trimestre de la grossesse comparées à 200 femmes enceintes exposées à des antibiotiques non tératogènes (RR brut=1.80; IC 95 % :

0.85-3.80, 18 cas exposés)(222). Cependant, plusieurs limites méthodologiques méritent d'être mentionnées notamment le manque d'ajustement pour les facteurs de confusion.

2.4.2.4 Les céphalosporines

Bien que les céphalosporines soient très utilisées durant la grossesse, les données disponibles proviennent d'une seule étude conduite par des services d'informations sur les tératogènes utilisés durant la grossesse, basés en Israël, qui n'a pas montré de lien entre l'utilisation de la cefuroxime durant la grossesse (n= 109) et une augmentation du risque des avortements spontanés (RR brut= 0.50; IC 95 % : 0.13 -1.95, 3 cas exposés)(223). Malgré le fait que ces résultats soient rassurants, la faible puissance statistique (3 cas seulement avaient été exposés à la cefuroxime) ainsi que le manque de contrôle de la confusion ne permettent pas de tirer des conclusions définitives.

2.4.2.5 Les sulfonamides

Les données disponibles sur l'association entre l'utilisation des sulfonamides et le risque d'avortement spontané proviennent essentiellement du jumelage des bases de données administratives du Danemark.

Une étude de cohorte populationnelle (n=63 659 femmes) menée à partir de ces bases de données pour évaluer le risque d'issues défavorables de grossesse associées à l'utilisation du sulfaméthizole au début de la grossesse a montré une augmentation non significative de 66% de la cote d'avoir un avortement spontané chez des femmes exposées à ce médicament une semaine avant la survenue de cette issue (OR ajusté pour l'âge maternel, le diabète et l'épilepsie =1.66; 95 % CI, 0.92-2.99). Cependant, ces résultats étaient proches d'un effet nul lorsque ces femmes étaient exposées deux semaines avant la survenue de l'issue (OR ajusté pour l'âge maternel, le diabète et l'épilepsie = 1.12; IC 95 % : 0.69-1.79)(224). Une autre étude cas-témoin

populationnelle, conduite également au Danemark, a rapporté des résultats similaires lorsque l'exposition à la sulfaméthizole avait été mesurée une semaine avant la survenue de l'issue (OR ajusté pour l'âge maternel, l'utilisation des antidiabétiques et l'utilisations des antiépileptiques =1.53; 95 % CI, 0.76 -3.09, 9 cas exposés) ou plus de deux semaines avant la survenue de l'issue (OR ajusté= 0.92; IC 95 % : 0.47 -1.82, 9 cas exposés)(211). Plus récemment, une étude utilisant les mêmes de bases de données que les deux études précédentes a démontré que l'utilisation de la triméthoprimine seule ou en combinaison (sulfaméthoxazole-triméthoprimine) au premier trimestre de la grossesse était associée à une augmentation statistiquement significative du risque d'avortement spontané de deux fois (HR ajusté pour l'âge maternel; l'éducation, le revenu et nombre d'avortements spontanés antérieurs = 2.04; IC 95 % : 1.43 - 2.41, 31 cas exposés). Cette association n'était pas observée chez les femmes enceintes exposées à la sulfaméthizole (HR ajusté= 0.97; IC 95 % : 0.92 -1.02, 1587 cas exposés)(214). Toutefois, cette étude n'avait pas ajusté pour des facteurs de risque comme les comorbidités maternelles (diabète, hypertension, asthme, dépression..), la consommation du tabac ou la consommation de l'alcool. De plus, la présence d'un biais protopathique ou un biais d'indication pourrait expliquer en partie les résultats observés. Plusieurs études au Danemark ont investigué l'impact de l'utilisation des sulfonamides et le risque d'avortement spontané.

2.4.2.6 Les antiprotozoaires

Dans cette thèse, nous sommes intéressés particulièrement à l'association entre l'utilisation de la métronidazole durant la grossesse et le risque d'avortement spontané. Ainsi, notre revue de la littérature a rapporté une seule étude conduite à partir des bases de données administratives de Medicaid aux États-Unis qui avait montré une augmentation statistiquement significative de 67% du risque d'avortement spontané associé à la prise du métronidazole durant

la grossesse comparée à la non-prise de ce médicament (RR brut= 1.67; 95% CI, 1.4- 2.0, 135 cas exposés). En revanche, ces résultats doivent être interprétés avec prudence compte tenu du fait que l'exposition à la métronidazole avait été mesurée 120 jours avant le diagnostic d'un avortement spontané(225). De plus, les facteurs de confusion n'avaient pas été pris en compte dans cette étude.

2.4.2.7 Les autres antibactériens

Dans cette thèse, nous sommes intéressés particulièrement au lien entre l'utilisation de la clindamycine durant la grossesse et le risque d'avortement spontané. Les évidences actuelles sont basées sur une revue systématique du groupe Cochrane qui a montré que les femmes ayant reçu la clindamycine durant la grossesse pour traiter la vaginose bactérienne avaient 80% moins de risque d'avoir un avortement spontané tardif comparées à celles n'ayant reçu aucun antibiotique (RR regroupé= 0.20; IC 95 %:0.05-0.76, 2 essais cliniques, 2 cas exposés, 1270 femmes)(226).

Tableau III. Sommaire des études évaluant l'association entre l'utilisation des antibiotiques durant la grossesse et le risque d'avortement spontané

Auteurs Année de publication	Devis	Source de données	Classes ou types	Taille d'échantillon/nombre de cas		Fenêtre d'exposition	RR ou OR (IC95%)	Ajustement pour des facteurs de confusion
				Exposés	Non - exposés			
Pénicillines								
Jepsen et al 2002 ²¹³	Cas - témoin	Bases de données administratives (Danemark)	Amoxicilline	147	10 237	Premier trimestre	OR =0.89 (0.66-1.18)	Âge maternel
Andersen et al. 2013 ²¹⁴ .	Cohorte	Bases de données administratives (Danemark)	Phenoxy- méthyl- pénicilline Amoxicilline	33 469 4584	898 035 926920	Premier trimestre Premier trimestre	HR= 1.00 (0.96-1.04) HR= 0.92 (0.82-1.04)	Âge maternel Éducation Revenu Nombre d'avortements spontanés antérieurs

Auteurs Année de publication	Devis	Source de données	Classes ou types	Taille d'échantillon/nombre de cas		Fenêtre d'exposition	RR ou OR (IC95%)	Ajustement pour des facteurs de confusion
				Exposés	Non - exposés			
Pénicillines								
Nørgaard et al. 2007 ²¹¹ .	Cas - témoin	Bases de données administratives (Danemark)	Phenoxy-méthyl-pénicilline Pivmecillinam	ND 5 cas	ND 1594 cas	1 semaine avant le diagnostic 1 semaine avant le diagnostic	OR=1.03 (0.41-1.04) OR=2.03 (0.77-5.33)	Âge maternel Utilisation des antidiabétiques Utilisations des antiépileptiques
Myer et al. 2004 ²¹⁵	Cohorte	Essai clinique	Benzathine pénicilline	207	836		OR=0.66 (0.52-0.83)	Âge maternel, Gravidité Âge gestationnel Histoire de fausses couches

Auteurs Année de publication	Devis	Source de données	Classes ou types	Taille d'échantillon/nombre de cas		Fenêtre d'exposition	RR ou OR (IC95%)	Ajustement pour des facteurs de confusion
				Exposés	Non -exposés			
Pénicillines								
Gramellini et al. 2007 ²¹⁶	Cohorte	Unité d'échographie et de diagnostic prénatal de l'Université de Parme (UEDUP)	Amoxicilline- clavulanate	314 1 cas	860 10 cas	Avant la 22 ^e semaine	RR= 0.27 (0.04- 2.13)	Aucun

Auteurs Année de publicati on	Devis	Source de données	Classes ou types	Taille d'échantillon/nombre de cas		Fenêtre d'exposition	RR ou OR (IC95%)	Ajustement pour des facteurs de confusion
				Exposés	Non -exposés			
Macrolides								
Andersen et al. 2013 ²¹⁴	Cohorte	Bases de données administratives (Danemark)	Clarithromycine	401 40 cas	931 103 77 513 cas	Premier trimestre	HR=1.56 (1.14 -2.13)	Âge maternel Éducation Revenu, Nombre d'avortements spontanés antérieurs
			Érythromycine	6492	925 012	Premier trimestre	HR=1.00 (0.92- 1.10)	

Auteurs Année de publicati on	Devis	Source de données	Classes ou types	Taille d'échantillon/nombre de cas		Fenêtre d'exposition	RR ou OR (IC95%)	Ajustement pour des facteurs de confusion
				Exposés	Non -exposés			
Macrolides								
Einarson et al. 1998 ²¹⁷	Cohorte	Services d'informations sur le tératogènes (SIT)	Clarithromycine	122 22 cas	143 ^a 11 cas	Premier trimestre	OR=2.33 (1.18-4.60)	Aucun
Gramelli ni et al. 2007 ²¹⁶	Cohorte	UEDUP	Clarithromycine	570 11 cas	860 10 cas	Avant la 22 ^e semaine	OR=1.66 (0.71-3.88)	Aucun

Auteurs Année de publicati on	Devis	Source de données	Classes ou types	Taille d'échantillon/nombre de cas		Fenêtre d'expositio n	RR ou OR (IC95%)	Ajustement pour des facteurs de confusion
				Exposés	Non -exposés			
Macrolides								
Sarkar et al. 2006 ²¹⁸	Cohorte	SIT	Azithromycine	113 6 cas	117 ^a 3 cas	Premier trimestre	RR= 2.04 (0.45-9.33)	Aucun
Bar-Oz B et al. 2008 ²¹⁹	Cohorte	SIT	Macrolides	118 9 cas	213 ^a 9 cas	Premier trimestre	RR=1.81 (0.74- 4.74)	Aucun

Auteurs Année de publication	Devis	Source de données	Classes ou types	Taille d'échantillon/nombre de cas		Fenêtre d'exposition	RR ou OR (IC95%)	Ajustement pour des facteurs de confusion
				Exposés	Non -exposés			
Macrolides								
Bar-Oz B et al. 2012 ²²⁰	Cohorte	SIT	Macrolides	511 39 cas	773 52 cas	Premier trimestre	OR =1.13 (0.76-1.69)	Aucun

Auteurs Année de publication	Devis	Source de données	Classes ou types	Taille d'échantillon/nombre de cas		Fenêtre d'exposition	RR ou OR (IC95%)	Ajustement pour des facteurs de confusion
				Exposés	Non - exposés			
Quinolones								
Padberg et al. 2014 ²²¹ .	Cohorte	SIT	Fluoroquinolones	949 87 cas	3796 292 cas	Premier trimestre	OR=1.01 (0.8 -1.3)	Âge maternel Alcool Tabac Nombre de fausses couches antérieures
Loebstein et al. 1998 ²²²	Cohorte	SIT	Quinolones	200 18 cas	200 ^a 10 cas	Premier trimestre	RR=1.80 (0.85 -3.80)	Aucun

Auteurs Année de publication	Devis	Source de données	Classes ou types	Taille d'échantillon/nombre de cas		Fenêtre d'exposition	RR ou OR (IC95%)	Ajustement pour des facteurs de confusion
				Exposés	Non exposés			
Céphalosporines								
Berkovitch et al. 2000 ²²³ .	Cohorte	SIT	Cefuroxime	106 3 cas	106 6 cas	Premier trimestre	RR=0.50 (0.13 -1.95)	Aucun

Auteurs Année de publication	Devis	Source de données	Classes ou types	Taille d'échantillon/nombre de cas		Fenêtre d'exposition	RR ou OR (IC95%)	Ajustement pour des facteurs de confusion
				Exposés	Non - exposés			
Sulfonamides								
Ratanajamit et al. 2003 ²²⁴	Cas témoin	Bases de données administratives (Danemark)	Sulfamethizole			1 semaine avant le diagnostic 2 - 3 semaines avant le diagnostic	OR=1.66 (0.92- 2.99) OR =1.12 (0.69-1.79)	Âge maternel Diabète et épilepsie
Nørgaard et al. 2007 ²¹¹ .	Cas - témoin	Bases de données administratives (Danemark)	Sulfamethizole	9 cas 9 cas	1590 cas 1590 cas	1 semaine avant le diagnostic 2-3 semaines avant le diagnostic	OR=1.53 (0.76 -3.09) OR=0.92 (0.47 -1.82)	Aucun

Auteurs Année de publication	Devis	Source de données	Classes ou types	Taille d'échantillon/nombre de cas		Fenêtre d'exposition	RR ou OR (IC95%)	Ajustement pour des facteurs de confusion
				Exposés	Non - exposés			
Sulfonamides								
Andersen et al. 2013 ²¹⁴	Cohorte	Bases de données administratives (Danemark)	Triméthoprime seul ou en combinaison	265 31 cas	931239 77522 cas	Premier trimestre	HR=2.04 (1.43-2.41)	Similaire à Andersen et al. ²¹⁴
Andersen et al. 2013 ²¹⁴	Cohorte	Bases de données administratives (Danemark)	Sulfaméthizole	23 286 1587 cas	ND		HR=0.97 (0.92 -1.02)	Similaire à Andersen et al. ²¹⁴

Auteurs Année de publication	Devis	Source de données	Classes ou types	Taille d'échantillon/nombre de cas		Fenêtre d'exposition	RR ou OR (IC95%)	Ajustement pour des facteurs de confusion
				Exposés	Non -exposés			
Antiprotozoaires								
Rosa et al. 1987 ²²⁵	Cohorte	Bases de données administrative s (Michigan)	Métronidazole	1020 135 cas	ND	120 jours avant le diagnostic d'avortemen t spontané	OR=1.67 (1.4- 2.0)	Aucun

Auteurs Année de publication	Devis	Source de données	Classes ou types	Taille d'échantillon/nombre de cas		Fenêtre d'exposition	RR ou OR (IC95%)	Ajustement pour des facteurs de confusion
				Exposés	Non -exposés			
Autres antibactériens								
Brocklehurst et al. 2013 ²²⁶	Méta- analyse (Cochrane)	Essais cliniques randomisés	Clindamycine	639 2 cas	631 12 cas	Avant la 22 ^e semaine de gestation	RR=0.20 (0.05- 0.76)	Aucun

ND, non disponible; ^a comparés à des antibiotiques non tératogènes

2.4.2 Association entre l'utilisation des antibiotiques et le risque de malformations congénitales.

2.4.2.1 Les pénicillines

En général, les évidences actuelles suggèrent que l'utilisation des pénicillines n'est pas associée à une augmentation statistiquement significative du risque de malformations congénitales majeures ou du risque des malformations congénitales touchant certains systèmes et organes du corps humain(213, 227-233). La plupart des données disponibles proviennent d'études de cohorte populationnelle qui sont formées par le jumelage de plusieurs bases de données administratives ou des registres de surveillance des anomalies congénitales.

Une étude de cohorte populationnelle (utilisant les bases de données administratives danoises) n'a pas montré de lien entre l'utilisation de l'amoxicilline (n=147 femmes) au premier trimestre et une augmentation statistiquement significative du risque de malformations congénitales majeures (RR ajusté pour l'âge maternel =1.16; IC 95 % : 0.4-2.50, 7 cas exposés)(213). Une étude utilisant les mêmes bases de données n'a pas observé d'association entre l'exposition gestationnelle à la phénoxy méthylpénicilline seule (n=654 femmes) au premier trimestre de la grossesse et une augmentation statistiquement significative du risque de malformations congénitales (RR ajusté pour l'âge maternel, l'ordre des naissances et la consommation du tabac = 1.35; IC 95 % : 0.59-3.08, 30 cas exposés)(228). Aucun lien n'a été rapporté avec les malformations cardiaques (RR ajusté pour l'âge maternel, l'ordre des naissances et la consommation du tabac =1.74; IC 95 % : 0.83-3.65, 9 cas exposés)(228). Par contre, une étude conduite par le centre de surveillance des malformations congénitales en Hongrie a montré une association entre l'utilisation de la phénoxy méthylpénicilline et une augmentation

statistiquement significative de 30 % du risque de malformations congénitales. En revanche, les auteurs avaient considéré que cette augmentation pourrait être due à un biais de rappel ou à un manque de contrôle pour les facteurs de confusion (OR ajusté= 1.3; IC 95 % :1.1-1.6, 173 cas exposés)(231). Deux études de cohorte utilisant les bases de données administratives danoises n'ont pas observé une association entre l'utilisation de la pivampicilline au premier trimestre et une augmentation statistiquement significative du risque de malformations congénitales (OR ajusté pour l'âge maternel et la consommation du tabac = 0.95; IC 95 % : 0.51-1.76, 11 cas exposés; OR ajusté pour l'âge maternel et la consommation du tabac= 0.46; IC 95 % : 0.11-1.86, 2 cas exposés)(229, 234). Trois études cas-témoins conduites à partir du registre de surveillance des malformations congénitales en Hongrie n'ont pas montré de lien entre l'utilisation de l'ampicilline, l'augmentin (amoxicilline-clavulanate) et l'oxacilline et une augmentation du risque de malformations congénitales (OR brut=1.0; IC 95 % : 0.7-1.2, 1643 cas exposés; OR brut =1.4; IC 95 % : 0.9- 2.0, 52 cas exposés; OR brut= 1.13; IC 95 % : 0.76-1.68, 14 cas exposés)(232, 233, 235). Aucune association n'a été observée avec les malformations congénitales spécifiques. Cependant, la plus grande limite de ces études demeurait le manque d'ajustement pour les facteurs de confusion. De plus, les données sur l'exposition étaient rapportées par la mère d'où un biais de rappel n'était pas exclu. Deux études cas-témoins conduites à partir des registres de surveillance de malformations congénitales ont montré un lien entre l'utilisation de l'amoxicilline en début de grossesse et une augmentation statistiquement significative du risque de fente labiopalatine(230, 236). La première, conduite à partir du registre hongrois de surveillance des anomalies congénitales, a montré une association entre une exposition à l'amoxicilline entre le deuxième et le troisième trimestres de grossesse (7- 9 semaines de grossesse étant considérée comme la période à risque pour développer cette

malformation) et une augmentation statistiquement significative de 5.4 fois du risque de fente labiale avec ou sans fentes palatines (OR ajusté pour l'âge maternel, la parité, infection à la grippe = 5.4 ; IC 95 % : 1.9 - 15.4, 5 cas exposés). Cependant, un biais de confusion était possible dû au fait que les données sur la consommation de l'alcool et du tabac n'étaient pas disponibles pour toute la base de données(230). De plus, aucun ajustement n'avait été fait pour les comorbidités maternelles (diabète, dépression, asthme, etc.). La seconde étude conduite à partir des données du registre de surveillance des malformations congénitales à Boston (Slone Epidemiology Center Birth Defects) a également rapporté des résultats similaires chez des femmes exposées à l'amoxicilline au troisième mois de grossesse (OR ajusté pour l'âge maternel, la race, le niveau d'éducation, l'indice de masse corporelle, une histoire de fente labiopalatine, le diabète, la consommation du tabac, la prise d'acide folique, les infections et l'année calendrier = 4.3 ; IC 95 % : 1.4 - 13.0)(236). Cette étude a également montré qu'une exposition à ce médicament à la même période était associée à une augmentation statistiquement significative du risque de fentes palatines isolées de 7.1 fois (OR ajusté pour l'âge maternel, la race, le niveau d'éducation, l'indice de masse corporelle, une histoire de fente labiopalatine, le diabète, la consommation du tabac, la prise d'acide folique, les infections et l'année calendrier= 7.1; IC 95 % : 1.4-36.4)(237). Une troisième étude menée à partir des données du registre de surveillance des anomalies congénitales en Hongrie a montré une association entre la prise de l'ampicilline entre le deuxième et troisième mois de grossesse (qui est également une aminopénicilline comme l'amoxicilline) et une augmentation statistiquement significative de 4.2 fois du risque de fentes palatines isolées (OR ajusté=4.2; IC 95 % : 1.4 -16.3)(233). Néanmoins, un biais de confusion ne pouvait pas être entièrement exclu dans cette étude (tabac, alcool et comorbidités maternelles)(233). De plus, l'exposition était mesurée après l'accouchement à

l'aide de questionnaires pour toutes les études précédentes, ce qui pourrait introduire un biais de rappel.

2.4.2.2 Les céphalosporines

Les évidences actuelles n'ont pas montré de lien entre l'utilisation des céphalosporines en début de grossesse et une augmentation statistiquement significative du risque de malformations congénitales majeures ou spécifiques à certains systèmes à l'exception d'une étude qui a rapporté une augmentation statistiquement significative de 56% du risque de malformations congénitales chez des femmes exposées aux céphalosporines. (RR brut= 1.56; IC 95 % : 0.27 -9.15, 3 cas exposés ; RR brut= 1.3; IC 95 % : 0.9 -1.8, 51 cas exposés)(223, 238). Cette dernière, conduite à partir des données du registre national de surveillance des malformations congénitales à Boston (« National Birth Defects Prevention Study »), a également montré une association entre l'utilisation de ces médicaments en début de grossesse (un mois avant et durant le premier trimestre de grossesse) et une augmentation statistiquement significative de 90% du risque de communication inter auriculaire (OR ajusté=1.9; IC 95 % :1.1-3.2, 20 cas exposés)(239). Cependant, cette étude était sujette à plusieurs biais notamment le biais de rappel (les femmes avaient été interrogées sur leur statut d'exposition après l'accouchement) et le biais d'indication (aucun ajustement n'avait été fait pour les facteurs de confusion potentiels notamment les infections et les comorbidités maternelles). Toutes les données disponibles sur le lien entre l'utilisation des céphalosporines durant la grossesse et le risque de malformations congénitales proviennent des registres de surveillance des anomalies congénitales.

2.4.2.3 Les macrolides

La plupart des données disponibles provenant d'études de cohorte populationnelle qui sont formées par le jumelage de plusieurs bases de données administratives ou des services d'information sur les tératogènes utilisés durant la grossesse n'ont pas montré d'association entre l'utilisation des macrolides et le risque de malformations congénitales ou de malformations cardiaques.(21, 212, 219, 220, 240-244)

En revanche, les évidences actuelles sur le lien entre l'utilisation de ces antibiotiques en début de grossesse et une augmentation statistiquement significative du risque de certaines malformations spécifiques (malformations cardiaques et sténose du pylore) ont produit des résultats contradictoires qui semblent varier avec le type de macrolides prescrits. Trois études ont montré un lien entre l'exposition à l'érythromycine au premier trimestre de la grossesse et une augmentation statistiquement significative du risque de malformations cardiaques qui variaient entre 70% et 91% (OR ajusté pour l'âge maternel, l'année de naissance, la parité, la consommation de tabac et nombre d'avortements spontanés antérieurs =1.84, IC 95 % : 1.29-2.62, 31 cas exposés; OR ajusté pour l'âge maternel; l'année de naissance, la parité, la consommation du tabac et l' indice de masse corporel= 1.7; IC 95 % : 1.26-2.39, 43 cas exposés, OR ajusté pour l'âge maternel, l' année de naissance, la parité, la consommation de tabac et le nombre d'années sans pouvoir concevoir= 1.91, IC 95 % :1.30-2.80, 27 cas exposés)(245-247). Toutefois, ces études n'avaient pas contrôlé pour plusieurs facteurs de confusion potentiels, notamment les comorbidités et les infections maternelles. En ce qui concerne la sténose pylorique hypertrophique infantile, les évidences actuelles suggèrent un lien entre l'utilisation de l'érythromycine (en fin de grossesse et durant la période postnatale) et une augmentation statistiquement significative du risque de cette malformation. En effet, une récente méta-analyse

a montré que l'utilisation de l'érythromycine en période postnatale était associée à une augmentation statistiquement significative de 2.45 fois du risque de sténose pylorique hypertrophique infantile (OR= 2.45, IC 95 % : 1.12- 5.35, 7 études)(248).

2.4.2.4 Les quinolones

Les données disponibles n'ont pas démontré une association entre l'utilisation des quinolones durant la grossesse et une augmentation du risque de malformations congénitales majeures(221, 222, 227, 243, 249-252). Cependant, ces résultats ne sont pas définitifs à cause du manque d'ajustement pour plusieurs facteurs de confusion potentiels, notamment les comorbidités et les infections maternelles ainsi que le petit nombre de femmes exposées aux quinolones dans la plupart de ces études. Czeizel et al. ont démontré un lien entre l'utilisation de l'acide nalidixique au cours des derniers mois de la grossesse (4^e et 9^e mois de grossesse) et une augmentation statistiquement significative de 11 fois du risque de sténose pylorique hypertrophique infantile (OR ajusté pour l'âge maternel, les infections maternelles aiguës, les désordres maternels chroniques et l'utilisation d'autres médicaments =11.0; IC 95 % : 1.3- 91.4, 7 cas exposés). Toutefois, un biais de rappel (les données sur l'exposition à l'acide nalidixique étaient rapportées par la mère après la naissance du bébé) n'était pas exclu dans cette étude(250). Wogelius et al. n'ont pas rapporté d'augmentation statistiquement significative du risque de malformations osseuses chez des femmes exposées aux quinolones au premier trimestre ou 30 jours avant la survenue de la grossesse comparativement des femmes non exposées (OR brut= 2.2; IC 95 % : 0.7- 6.7, 3 cas exposés)(252). Plus récemment, Paldberg et al. n'ont pas rapporté une augmentation statistiquement significative du risque des malformations congénitales majeures chez des femmes exposées à la moxifloxacin (OR brut=2.4; IC 95% : 0.8-5.6, 6 cas exposés)(221). Cependant, ces résultats doivent être interprétés avec prudence parce qu'aucune

de ces études n'avait pris en compte des facteurs de confusion susceptibles d'expliquer également lesdits résultats et ces deux études étaient limitées par le petit nombre de cas exposés à ces antibiotiques. Toutes les évidences actuelles sur le lien entre l'utilisation des quinolones durant la grossesse et le risque de malformations congénitales sont issues d'études de cohorte populationnelle qui sont formées par le jumelage de plusieurs bases de données administratives ou des données collectées à partir des services d'information sur tératogènes utilisés durant la grossesse.

2.4.2.5. Les anti - infectieux urinaires

Une récente méta-analyse a rapporté que l'utilisation de la nitrofurantoïne (l'antiseptique urinaire le plus utilisé) n'était pas associée à une augmentation statistiquement significative du risque de malformations congénitales après avoir combiné cinq études de cohortes (OR regroupé=1.01; IC 95% :0.81-1.26; 5 études)(253). Cependant, les auteurs ont trouvé que la nitrofurantoïne augmentait le risque de malformations congénitales de 22% lorsque trois études cas-témoins étaient combinées entre elles (OR regroupé=1.22; IC 95% :1.02-1.45 ; 3 études). De plus, une augmentation de trois fois du risque d'hypoplasie du cœur gauche avait également été rapportée dans ces trois études (OR regroupé=3.07; IC 95% :1.59-5.93)(253). Toutefois, ces résultats doivent être interprétés avec prudence d'autant plus qu'une des études cas-témoins incluses dans la méta-analyse était sujette à un biais de rappel (les informations sur l'exposition à la nitrofurantoïne durant la grossesse avaient été collectées chez les femmes après leur accouchement)(239).

2.4.2.6 Les tétracyclines

Quatre études ont montré un lien entre l'utilisation des tétracyclines et une augmentation statistiquement significative du risque de malformations cardiaques et de fente labio palatine(254, 255). Crider et al. ont montré que l'utilisation des tétracyclines au premier trimestre de la grossesse entraînait une augmentation non significative de 2.2 fois du risque de malformations cardiaques et de deux fois du risque de fente labiopalatine comparativement à des femmes non-exposées à ces antibiotiques. Cependant, les femmes avaient été interrogées sur leur exposition aux tétracyclines après leur accouchement via un questionnaire, ce qui pourrait introduire un biais de rappel si les femmes ayant eu des enfants avec des malformations se rappellent plus les médicaments qu'elles ont consommés comparativement aux femmes qui n'ont pas eu d'enfants avec malformations congénitales. De plus, aucun ajustement n'avait été fait pour les comorbidités maternelles (diabète, hypertension, asthme, dépression, etc.), infections maternelles (infections urinaires, infections respiratoires, etc.), ce qui pourrait potentiellement expliquer certains des résultats observés (OR ajusté pour l'âge maternel, la race, l'indice de masse corporelle, le niveau d'éducation, la consommation d'alcool et la prise d'acide folique =2.2 ; IC 95 % : 0.8-5.9; OR ajusté pour l'âge maternel, la race, l'indice de masse corporelle, le niveau d'éducation, la consommation d'alcool et la prise d'acide folique =2.0 ; IC 95 % : 0.6-6.7)(239). Nielsen et coll. ont montré que les femmes ayant utilisé la doxycycline/tétracycline au deuxième mois de la grossesse avaient 7.30 fois plus de risque de donner naissance à un enfant avec une fente labio-palatine comparativement à des femmes non exposées à ces antibiotiques (OR ajusté pour le niveau d'éducation, l'origine maternelle, la consommation du tabac, l'utilisation des contraceptifs oraux, des antécédents de fentes labio-palatines dans la fratrie =7.30; IC 95 % : 1.81-29.46, 2 cas exposés). Néanmoins, ces résultats

doivent être interprétés avec prudence également vu le petit nombre de cas exposés. De plus, aucun ajustement n'avait été fait pour les facteurs de confusion potentiels (comorbidités et infections maternelles). Czeizel et al. ont rapporté que l'utilisation de l'oxytétracycline au deuxième mois de la grossesse était associée une augmentation statistiquement significative de 70% du risque de malformations congénitales (OR brut =1.7; IC 95 % : 1.4-2.0, 216 cas exposés)(256). En revanche, cette étude présentait les mêmes limites que celle de Crider et al. Ces derniers ont également observé que l'utilisation de la doxycycline était associée à une augmentation statistiquement significative de 3.5 fois du risque de fente labio-palatine (OR brut =3.5; IC 95 % : 1.1-11.7, 3 cas exposés). Cependant, le petit nombre de cas exposés était l'une des principales limites de cette étude. Cooper et al. n'ont pas montré un lien entre l'utilisation de la doxycycline au premier trimestre de la grossesse et une augmentation statistiquement significative du risque de malformations congénitales majeures ou de malformations congénitales cardiaques (OR ajusté pour l'âge maternel; le niveau d'éducation, le revenu, les comorbidités maternelles, l'année de naissance et la place de résidence =0.85; IC 95 % : 0.59-1.23, 42 cas exposés; OR ajusté pour l'âge maternel; le niveau d'éducation, le revenu, les comorbidités maternelles, l'année de naissance et la place de résidence =0.86; IC 95 % : 0.47-1.57, 15 cas exposés)(243). Toutefois, l'âge gestationnel dans cette étude n'était pas calculé à partir d'une échographie, ce qui pourrait entraîner une erreur de classification non-différentielle de l'exposition et biaiser les résultats vers un effet nul. Toutes les données disponibles sur l'utilisation des tétracyclines et le risque des malformations congénitales proviennent également du jumelage des bases de données administratives ou des registres de surveillance des anomalies congénitales.

2.4.2.6 Les sulfonamides

La plupart des études antérieures ont montré que cette classe d'antibiotiques était associée à une augmentation statistiquement significative du risque de malformations cardiaques (OR ajusté pour l'âge maternel, l'ordre de naissances, les infections et l'utilisation d'autres médicaments = 2.1; IC 95 % : 1.4 -3.3, 24 cas exposés)(257), d'hypoplasie ventriculaire gauche (OR ajusté pour l'âge maternel, la race, l'indice de masse corporelle, le niveau d'éducation, la consommation d'alcool et la prise d'acide folique = 3.2; IC 95 % : 1.3-7.6 , 6 cas exposés), de coarctation de l'aorte (OR ajusté pour l'âge maternel, la race, l'indice de masse corporelle, le niveau d'éducation, la consommation d'alcool et la prise d'acide folique =2.7; IC 95 % :1.3-5.6, 9 cas exposés), d'atrésie choanale (OR ajusté pour l'âge maternel, la race, l'indice de masse corporelle, le niveau d'éducation, la consommation d'alcool et la prise d'acide folique =8.0; IC 95 % : 2.7- 23.5, 4 exposés) et des anencéphalies (OR ajusté pour l'âge maternel, la race, l'indice de masse corporelle, le niveau d'éducation, la consommation d'alcool et la prise d'acide folique = 3.4 ; IC 95 % : 1.3 -8.8, 5 cas exposés)(239). Cependant, ces deux études présentaient un risque potentiel de biais de rappel et d'indication. En effet, les données sur l'exposition aux sulfonamides avaient été collectées après l'accouchement (24 mois au plus). En outre, aucun ajustement n'avait été fait pour les comorbidités et les infections maternelles. D'autres études ont montré que le risque de malformations congénitales majeures était augmenté de 66% à 87%, même après une exposition qui survenait dans les trois mois avant le début de la grossesse (OR ajusté= 1.66; IC 95 %: 1.10 -2.53;68 cas exposés; OR ajusté=1.87; IC 95 % :1.25-2.81)(258, 259). Plus récemment, une étude conduite à partir de 11 bases de données administratives aux États-Unis (« Medication Exposure in Pregnancy Risk Evaluation Program ») avait par contre

conclu que l'utilisation des sulfonamides au premier trimestre de grossesse n'était pas associée à une augmentation statistiquement significative du risque de malformations congénitales majeures ou spécifiques(260). Cependant, une erreur de classement de l'exposition n'était pas exclue dans cette étude, car l'âge gestationnel n'était pas calculé à partir d'une échographie.

2.4.2.6. Les antiprotozoaires.

Une revue systématique récente comprenant 17 études n'a pas montré que l'utilisation du métronidazole durant la grossesse était associée à une augmentation statistiquement significative du risque de malformations congénitales majeures(261).

Tableau IV. Sommaire des études évaluant l'association entre l'utilisation des antibiotiques durant la grossesse et le risque de malformations congénitales

Auteurs Année de publication	Devis	Source de données	Classes ou types	Taille d'échantillon/nombre de cas		Fenêtre d'exposition	RR ou OR (IC95%)	Ajustement pour des facteurs de confusion
				Exposés	Non-exposés			
Pénicillines								
Jepsen et al. 2002 ²¹³	Cas - témoin	Bases de données administratives (Danemark)	Amoxicilline	147 7 cas	10 237 416 cas	Premier trimestre	MC OR =1.16 (0.4-2.50)	Âge maternel
Czeizel et al. 2001 ²³³	Cas temoin	Registre de surveillances des anomalies congénitales (RSAC)	Ampicilline	4275 1643 cas	56741 21221 cas	Durant la grossesse	MC OR= 1.00 (0.7-1.2)	Aucun

Auteurs Année de publication	Devis	Source de données	Classes ou types	Taille d'échantillon/nombre de cas		Fenêtre d'exposition	RR ou OR (IC95%)	Ajustement pour des facteurs de confusion
				Exposés	Non - exposés			
Pénicillines								
Czeizel et al. 2001 ²³²	Cas - témoin	RSAC	Amoxicilline -clavulanate	108 52 cas	17399 6876 cas	Durant la grossesse	MC RR=1.4 (0.9-2.0)	Aucun
Czeizel et al. 1999 ²³⁵	Cas temoin	RSAC	Oxacilline	33 14 cas	60983 22851 cas	Durant la grossesse	MC RR=1.13 (0.76–1.68)	Aucun

Auteurs Année de publication	Devis	Source de données	Classes ou types	Taille d'échantillon/nombre de cas		Fenêtre d'exposition	RR ou OR (IC95%)	Ajustement pour des facteurs de confusion
				Exposés	Non-exposés			
Pénicillines								
Larsen et al. 2001 ²³⁴	Cas - témoin	Bases de données administratives (Danemark)	Pivampicilline	119 2 cas	7472 274 cas	Premier trimestre	MC OR =0.46 (0.11-186)	Âge maternel Tabac
Dencker et al. 2002 ²²⁸	Cohorte	Bases de données administratives (Danemark)	Phenoxy-méthyl-pénicilline	654 30 cas 9 cas	9263 332 cas	Premier trimestre	MC OR =1.35 (0.59-3.08) MCC OR =1.74 (0.83-3.65)	Âge maternel Ordre des naissances Tabac

Auteurs Année de publication	Devis	Source de données	Classes ou types	Taille d'échantillon/nombre de cas		Fenêtre d'exposition	RR ou OR (IC95%)	Ajustement pour des facteurs de confusion
				Exposés	Non-exposés			
Pénicillines								
Larsen et al. 2000 ²²⁹	Cas - témoin	Bases de données administratives (Danemark)	Pivampicilline	199 11 cas	7472 420cas	Premier trimestre	MC OR =0.95 (0.51-1.76)	Âge maternel Tabac
Czeizel et al. 2000 ²³¹	Cas témoin	RSAC	Phenoxy-méthyl-pénicilline	391 173 cas	60625 22692 cas	Durant la grossesse	MC OR= 1.3 (1.1-1.6)	Aucun

Auteurs Année de publication	Devis	Source de données	Classes ou types	Taille d'échantillon/nombre de cas		Fenêtre d'exposition	RR ou OR (IC95%)	Ajustement pour des facteurs de confusion
				Exposés	Non - exposés			
Pénicillines								
Lin et al. 2012 ²³⁶	Cas - témoin	RSAC	Amoxicilline	172 28 cas	7657 849 cas	Premier trimestre Troisième mois	FLP OR= 2.0 (1.0-4.1) OR=4.3(1.4-13.0) FP OR=7.1(1.4-36.4)	Âge maternel Race Niveau d'éducation Indice de masse corporelle Histoire de FLP Diabètes Tabac Acide folique Infections Année Calendrier

Auteurs Année de publication	Devis	Source de données	Classes ou types	Taille d'échantillon/nombre de cas		Fenêtre d'exposition	RR ou OR (IC95%)	Ajustement pour des facteurs de confusion
				Exposés	Non-exposés			
Pénicillines								
Puho et al. 2007 ²³⁰	Cas - témoin	RSAC	Amoxicilline	ND 5 cas	ND 12 cas	Deuxième et troisième mois	FL avec ou sans FP OR =5.4 (1.9-15.4)	Âge maternel Parité Infection à la grippe

Auteurs Année de publication	Devis	Source de données	Classes ou types	Taille d'échantillon/nombre de cas		Fenêtre d'exposition	RR ou OR (IC95%)	Ajustement pour des facteurs de confusion
				Exposés	Non- exposés			
Céphalosporines								
Berkovitch et al. 2000 ²²³	Cohorte	SIT	Céfuroxime	93 3 cas	97 2 cas	Premier trimestre	RR=1.56 (0.27 - 9.15)	Aucun
Czeizel et al. 2001 ²³⁸	Cas- témoin	Registre de surveillanc es des anomalies congénital es (RSAC)	Céphalosporines	137 51 cas	60879 22814 cas	Durant la grossesse	MC OR= 1.3 (0.9-1.8)	Aucun

Auteurs Année de publication	Devis	Source de données	Classes ou types	Taille d'échantillon/nombre de cas		Fenêtre d'exposition	RR ou OR (IC95%)	Ajustement pour des facteurs de confusion
				Exposés	Non - exposés			
Céphalosporines								
Crider et al. 2009 ²³⁹	Cas - témoin	RSAC	Céphalosporines	ND 20 cas	ND	Un mois et durant le premier trimestre	CIA OR=1.9 (1.1-3.2)	Âge maternel Race, Indice de masse corporelle Niveau d'éducation Alcool Acide folique

Auteurs Année de publication	Devis	Source de données	Classes ou types	Taille d'échantillon/nombre de cas		Fenêtre d'exposition	RR ou OR (IC95%)	Ajustement pour des facteurs de confusion
				Exposés	Non- exposés			
Macrolides								
Andersen et al. 2013 ²¹⁴ .	Cohorte	Bases de données administratives (Danemark)	Clarithromycine Érythromycine	253 9 6492	705584 24808 925012	Premier trimestre	MC OR= 1.03 (0.53-2.00) OR= 1.03 (0.94-1.13)	Âge maternel Éducation Revenu Nombre d'avortements spontanés antérieurs
Bar-Oz B et al. 2008 ²¹⁹	Cohorte	SIT	Macrolides	97 4 cas	195 ^a 4 cas	Premier trimestre	MC RR=2.01 (0.51- 7.87)	Aucun

Auteurs Année de publication	Devis	Source de données	Classes ou types	Taille d'échantillon/nombre de cas		Fenêtre d'exposition	RR ou OR (IC95%)	Ajustement pour des facteurs de confusion
				Exposés	Non - exposés			
Macrolides								
Bar-Oz B et al. 2012 ²²⁰	Cohorte	SIT	Macrolides	441 15 cas 7 cas	705 17 cas 6 cas	Premier trimestre	MC OR =1.42 (0.70-2.88) MCC OR =1.91 (0.63-5.62)	Aucun

Auteurs Année de publication	Devis	Source de données	Classes ou types	Taille d'échantillon/nombre de cas		Fenêtre d'exposition	RR ou OR (IC95%)	Ajustement pour des facteurs de confusion
				Exposés	Non-exposés			
Macrolides								
Bérard et al. 2015 ²⁴⁰	Cohorte	Bases de données administratives (Québec)	Clarithromycine Érythromycine Azithromycine	686 79 cas 734 66 cas 914 120 cas	124467 12225 cas	Premier trimestre	MC OR= 1.12 (0.99-1.42) OR= 0.96 (0.74-1.24) OR= 1.19 (0.98-1.44)	Âge maternel Éducation Bénéficiaires de l'assistance sociale Comorbidités Infections Sexe du bébé Statut marital

Auteurs Année de publication	Devis	Source de données	Classes ou types	Taille d'échantillon/nombre de cas		Fenêtre d'exposition	RR ou OR (IC95%)	Ajustement pour des facteurs de confusion
				Exposés	Non - exposés			
Macrolides								
Lin et al. 2013 ²⁴¹	Cas - témoin	RSAC	Macrolides	116 46 cas	10603 3948 cas	Premier trimestre	MCC OR= 0.9 (0.6-1.3)	Âge maternel Race Niveau d'éducation Indice de masse corporelle Histoire de MC Diabètes Tabac Acide folique Infections Année Calendrier

Auteurs Année de publication	Devis	Source de données	Classes ou types	Taille d'échantillon/nombre de cas		Fenêtre d'exposition	RR ou OR (IC95%)	Ajustement pour des facteurs de confusion
				Exposés	Non- exposés			
Macrolides								
Dinur et al. 2013 ²¹	Cohorte	SIT	Macrolides	1033	104459	Premier trimestre	MC OR= 1.08 (0.84-1.38) MCC OR= 0.95 (0.65-1.4)	Âge maternel Diabète Parité Ethnicité Année de naissance

Auteurs Année de publication	Devis	Source de données	Classes ou types	Taille d'échantillon/nombre de cas		Fenêtre d'exposition	RR ou OR (IC95%)	Ajustement pour des facteurs de confusion
				Exposés	Non - exposés			
Macrolides								
Romoren et al. 2012 ²⁴²	Cohorte	Bases de données administratives (Norvège)	Érythromycine	1786 51 cas 21 cas	163653 4616 cas 1653 cas	Premier trimestre	MC OR= 1.02 (0.77-1.35) MCC OR= 1.2 (0.8-1.8)	Âge maternel Parité Statut marital Histoire de mortinaissances Comorbidités Tabac Acide folique

Auteurs Année de publication	Devis	Source de données	Classes ou types	Taille d'échantillon/nombre de cas		Fenêtre d'exposition	RR ou OR (IC95%)	Ajustement pour des facteurs de confusion
				Exposés	Non-exposés			
Macrolides								
Cooper et al. 2009 ²⁴³	Cohorte	Bases de données administratives (Québec)	Érythromycine Azithromycine	903 23 cas 559 23 cas	3400 102 cas	Premier trimestre	MC RR= 0.86 (0.55-1.34) RR= 1.37 (0.85-2.22)	Âge maternel Éducation Revenu Comorbidité Année de naissance Place de résidence

Auteurs Année de publication	Devis	Source de données	Classes ou types	Taille d'échantillon/nombre de cas		Fenêtre d'exposition	RR ou OR (IC95%)	Ajustement pour des facteurs de confusion
				Exposés	Non - exposés			
Macrolides								
Czeizel et al. 1999 ²⁴⁴	Cas- témoin	Registre de surveillances des anomalies congénitales (RSAC)	Érythromycine	285 113 cas	60731 22752 cas	Durant la grossesse	MC OR= 1.1 (0.9-1.4)	Aucun

Auteurs Année de publication	Devis	Source de données	Classes ou types	Taille d'échantillon/nombre de cas		Fenêtre d'exposition	RR ou OR (IC95%)	Ajustement pour des facteurs de confusion
				Exposés	Non-exposés			
Macrolides								
Kallen et al. 2005 ²⁴⁵	Cohorte	Bases de données administratives (Suède)	Érythromycine	1844 31 cas	ND	Premier trimestre	MCC OR= 1.84 (1.29-2.62)	Âge maternel Année de naissance Parité Tabac Nombre de fausses couches antérieures

Auteurs Année de publication	Devis	Source de données	Classes ou types	Taille d'échantillon/nombre de cas		Fenêtre d'exposition	RR ou OR (IC95%)	Ajustement pour des facteurs de confusion
				Exposés	Non - exposés			
Macrolides								
Kallen et al. 2003 ²⁴⁷	Cas- témoin	Bases de données administratives (Suède)	Érythromycine	1588 27 cas	ND	Premier trimestre	MCC OR= 1.91 (1.30-2.80)	Âge maternel Année de naissance Parité Tabac Nombre d'années sans pouvoir concevoir

Auteurs Année de publication	Devis	Source de données	Classes ou types	Taille d'échantillon/nombre de cas		Fenêtre d'exposition	RR ou OR (IC95%)	Ajustement pour des facteurs de confusion
				Exposés	Non -exposés			
Macrolides								
Kallen et al. 2014 ²⁴⁶	Cas témoin	Bases de données administratives (Suède)	Érythromycine	2531 43 cas	1573316 16110 cas	Premier trimestre	MCC OR= 1.70 (1.26-2.29)	Âge maternel Année de naissance Parité Tabac Indice de masse corporelle

Auteurs Année de publication	Devis	Source de données	Classes ou types	Taille d'échantillon/nombre de cas		Fenêtre d'exposition	RR ou OR (IC95%)	Ajustement pour des facteurs de confusion
				Exposés	Non- exposés			
Quinolones								
Padberg et al. 2014 ²²¹	Cohorte	SIT	Fluoroquinolones Moxifloxacine	779 19 cas 93 6 cas	3329 93 cas 3329 93 cas	Premier trimestre	MC OR=0.91 (0.6 -1.5) OR=2.4 (0.8 -5.6)	Âge maternel Alcool Tabac Nombre d'enfants nés avec MC Aucun

Auteurs Année de publication	Devis	Source de données	Classes ou types	Taille d'échantillon/nombre de cas		Fenêtre d'exposition	RR ou OR (IC95%)	Ajustement pour des facteurs de confusion
				Exposés	Non - exposés			
Quinolones								
Loebstein et al. 1998 ²²²	Cohorte	SIT	Quinolones	133 3 cas	188 ^a 5 cas	Premier trimestre	RR=0.85 (0.21 - 3.49)	Aucun

Auteurs Année de publication	Devis	Source de données	Classes ou types	Taille d'échantillon/nombre de cas		Fenêtre d'exposition	RR ou OR (IC95%)	Ajustement pour des facteurs de confusion
				Exposés	Non-exposés			
Quinolones								
Cooper et al. 2009 ²⁴³	Cohorte	Bases de données administratives (Québec)	Ciprofloxacine	439 8 cas 3 cas	3400 102 cas 37 cas	Premier trimestre	MC RR= 0.64 (0.31-1.30) MCC RR= 0.70 (0.22-2.26)	Âge maternel Éducation Revenu Comorbidité Année de naissance Place de résidence

Auteurs Année de publication	Devis	Source de données	Classes ou types	Taille d'échantillon/nombre de cas		Fenêtre d'exposition	RR ou OR (IC95%)	Ajustement pour des facteurs de confusion
				Exposés	Non - exposés			
Quinolones								
Czeizel et al. 2001 ²⁵⁰	Cas témoin	RSAC	Acide nalidixique	619 242 cas 7 cas	60397 22 623 cas	Durant la grossesse Dernier mois	MC OR= 1.1 (0.9-1.3) SPH OR= 11.0 (1.3- 91.4)	Aucun

Auteurs Année de publication	Devis	Source de données	Classes ou types	Taille d'échantillon/nomb re de cas		Fenêtre d'exposition	RR ou OR (IC95%)	Ajustement pour des facteurs de confusion
				Exposés	Non- exposés			
Quinolones								
Wogelius et al. 2005 ²⁵²	Cohorte	Bases de données administratives (Danemark)	Fluoroquinolones	130 4 cas 3 cas	151 941 6389 cas 1600 cas	Premier trimestre ou 30 jours avant la conception	MC RR=0.7 (0.3 -2.0) MCO RR=2.2 (0.7 -6.7)	Aucun

Auteurs Année de publication	Devis	Source de données	Classes ou types	Taille d'échantillon/nomb re de cas		Fenêtre d'exposition	RR ou OR (IC95%)	Ajustement pour des facteurs de confusion
				Exposés	Non - exposés			
Quinolones								
Larsen et al. 2001 ²²⁷	Cohorte	Bases de données administratives (Danemark)	Fluoroquinolones	47 2 cas	17259 564 cas	Premier trimestre	MC OR =1.30 (0.30- 5.30)	Aucun

Auteurs Année de publication	Devis	Source de données	Classes ou types	Taille d'échantillon/nomb re de cas		Fenêtre d'exposition	RR ou OR (IC95%)	Ajustement pour des facteurs de confusion
				Exposés	Non- exposés			
Anti- infectieux urinaires								
Goldberg et al. 2015 ²⁵³	Revue systématique méta- analyse	Cohorte Cas témoin	Nitrofurantoïne	91 115	1 578 745	Premier trimestre	MC Cohorte : Cinq études RR= 1.01 (0.81- 1.26) Cas témoin : Trois études RR= 1.22 (1.02- 1.45) MCC Trois études RR= 3.07 (1.59- 5.93)	Âge maternel Éducation Revenu Comorbidité Année de naissance Place de résidence

Auteurs Année de publication	Devis	Source de données	Classes ou types	Taille d'échantillon/nomb re de cas		Fenêtre d'exposition	RR ou OR (IC95%)	Ajustement pour des facteurs de confusion
				Exposés	Non - exposés			
Tétracyclines								
Crider et al. 2009 ²³⁹	Cas - témoin	RSAC	Tétracyclines	ND 20 cas	ND	Un mois et durant le premier trimestre	MCC OR=2.2 (0.8-5.9) FLP OR=2.0 (0.6-6.7)	Âge maternel Race Indice de masse corporelle Niveau d'éducation Alcool Acide folique

Auteurs Année de publication	Devis	Source de données	Classes ou types	Taille d'échantillon/nombre de cas		Fenêtre d'exposition	RR ou OR (IC95%)	Ajustement pour des facteurs de confusion
				Exposés	Non-exposés			
Tétracyclines								
Nielsen et al. 2012 ²⁵⁴	Cohorte	Bases de données administratives (Danemark)	Tétracyclines	ND 2 cas	ND	Deuxième mois	FLP RR= 7.30 (1.81 - 29.46)	Niveau d'éducation Origine maternelle Tabac Utilisation des contraceptifs oraux Antécédents de FLP dans la fratrie

Auteurs Année de publication	Devis	Source de données	Classes ou types	Taille d'échantillon/nombre de cas		Fenêtre d'exposition	RR ou OR (IC95%)	Ajustement pour des facteurs de confusion
				Exposés	Non - exposés			
Tétracyclines								
Czeizel et al. 1988 ²⁵⁶	Cas témoin	RSAC	Oxytétracycline	430 216 cas	60586 21221 cas	Durant la grossesse	MC OR= 1.7 (1.4-2.0)	Aucun

Auteurs Année de publication	Devis	Source de données	Classes ou types	Taille d'échantillon/nombre de cas		Fenêtre d'exposition	RR ou OR (IC95%)	Ajustement pour des facteurs de confusion
				Exposés	Non-exposés			
Tétracyclines								
Czeizel et al. 1997 ²⁵⁵	Cas témoin	RSAC	Doxycycline	ND 3 CAS	ND	Entre 4 et 9 mois	MC OR= 3.5 (1.1-11.7)	Aucun

Auteurs Année de publication	Devis	Source de données	Classes ou types	Taille d'échantillon/nombre de cas		Fenêtre d'exposition	RR ou OR (IC95%)	Ajustement pour des facteurs de confusion
				Exposés	Non - exposés			
Tétracyclines								
Cooper et al. 2009 ²⁴³	Cohorte	Bases de données administratives (Québec)	Doxycycline	1691 42 cas 15cas	3400 102 cas 37 cas	Premier trimestre	MC RR= 0.85 (0.59- 1.23) MCC RR= 0.86 (0.47- 1.57)	Âge maternel Éducation Revenu Comorbidité Année de naissance Place de résidence

Auteurs Année de publication	Devis	Source de données	Classes ou types	Taille d'échantillon/nombre de cas		Fenêtre d'exposition	RR ou OR (IC95%)	Ajustement pour des facteurs de confusion
				Exposés	Non-exposés			
Sulfonamides								
Crider et al. 2009 ²³⁹	Cas - témoin	RSAC	Sulfonamides	ND 6 cas 9 cas 5 cas	ND	Un mois et durant le premier trimestre	Hypoplasie ventriculaire gauche OR= 3.2 (1.3-7.6) Coarctation de l'aorte OR= 2.7 (1.3-5.6) Anencéphalie OR= 3.4 (1.3-8.8)	Âge maternel Race Indice de masse corporelle Niveau d'éducation Alcool Acide folique

Auteurs Année de publication	Devis	Source de données	Classes ou types	Taille d'échantillon/nombre de cas		Fenêtre d'exposition	RR ou OR (IC95%)	Ajustement pour des facteurs de confusion
				Exposés	Non - exposés			
Sulfonamides								
Czeizel et al. 2001 ²⁵⁷	Cas témoin	RSAC	Sulfamétho- xazole- triméthoprim	ND 24 cas	ND	Entre deuxième et troisième mois	MC OR= 2.1 (1.4-3.3)	Âge maternel Ordre de naissances Infections et utilisation d'autres médicaments

Auteurs Année de publication	Devis	Source de données	Classes ou types	Taille d'échantillon/nombre de cas		Fenêtre d'exposition	RR ou OR (IC95%)	Ajustement pour des facteurs de confusion
				Exposés	Non-exposés			
Sulfonamides								
Andersen et al. 2013 ²¹⁴	Cohorte	Bases de données administratives (Danemark)	Triméthoprim	402 25 cas	520865 17465 cas	Trois mois avant la conception	MC OR= 1.87 (1.25- 2.80)	Âge Parité Infections tératogènes Acide folique Comorbidités Niveau d'éducation Revenu

Auteurs Année de publication	Devis	Source de données	Classes ou types	Taille d'échantillon/nombre de cas		Fenêtre d'exposition	RR ou OR (IC95%)	Ajustement pour des facteurs de confusion
				Exposés	Non - exposés			
Sulfonamides								
Sun et al. 2014 ²⁵⁸	Chassé - Croisé	Bases de données administratives (Danemark)	Triméthoprimé	68 cas		Trois mois avant la conception	MC RR= 1.66 (1.10- 2.53)	Âge maternel Éducation Revenu Comorbidité Année de naissance Place de résidence

Auteurs Année de publication	Devis	Source de données	Classes ou types	Taille d'échantillon/nombre de cas		Fenêtre d'exposition	RR ou OR (IC95%)	Ajustement pour des facteurs de confusion
				Exposés	Non - exposés			
Sulfonamides								
Hansen et al. 2016 ²⁶⁰	Cohorte	Bases de données administratives (États-Unis)	Triméthopri- me- sulfonamides	6688 109 cas	6688 ^a 115 cas	Trois mois avant la conception	MC RR= 0.94 (0.71- 1.23)	Sexe du bébé Parité Race Autres médicaments Naissances antérieures Comorbidités Tabac

ND, non disponible; ^a comparativement à des antibiotiques non tératogènes; MC, malformations congénitales; MCC malformations congénitales cardiaques; CIA, communication inter auriculaire; FLP, fente labiopalatine; FP, fente palatine; MCO, malformations congénitales osseuses; SPH, sténose hypertrophique du pylore;

En résumé, les études qui ont évalué le risque de malformations congénitales associé à plusieurs classes d'antibiotiques notamment les macrolides, les quinolones, les tétracyclines ainsi que les antiseptiques urinaires demeurent non concluantes. La plupart d'entre elles ont présenté des limites méthodologiques importantes : (1) les tailles d'échantillons (nombre de cas exposés aux antibiotiques) sont trop petites pour détecter des différences statistiquement significatives entre les groupes comparés (faible puissance statistique) ou pour évaluer le lien entre certains types d'antibiotiques et plusieurs malformations congénitales majeures touchant différents systèmes et organes du corps humain. Par exemple, le nombre médian de femmes enceintes exposées aux macrolides dans les études antérieures était de 818.5 femmes enceintes (interquartile=120 femmes-540.5 femmes), (2) les données sur l'exposition gestationnelle aux antibiotiques sont collectées après l'accouchement, ce qui pourrait surestimer les effets observés dans ces études si les femmes ayant des enfants avec malformations congénitales se rappellent plus les antibiotiques qu'elles ont consommés durant la grossesse comparativement à celles qui ont des enfants sans malformations congénitales (biais de rappel), (3) les indications pour lesquelles ces antibiotiques sont prescrits (infections) ainsi que les comorbidités maternelles (diabète, hypertension, dépression, asthme, etc.) n'ont pas été prises en compte dans plusieurs de ces études et donc, pourrait potentiellement également expliquer certains des résultats (biais d'indication), (4) seules les cohortes d'enfants vivants ont été considérées dans ces études. En effet, on estime que la prévalence des malformations congénitales se situe entre 3 à 5% parmi les naissances vivantes, mais ce chiffre est sous-estimé dans la mesure où cette prévalence se situe entre 8 et 10 % lorsqu'on prend en compte les mortinaissances également. Ainsi, l'exclusion des avortements spontanés (prévalence: 10 à 30%) de ces études pourrait expliquer le manque d'association rapportée entre l'utilisation de certains antibiotiques et le risque de

malformations congénitales majeures puisque les avortements spontanés sont des déterminants des malformations congénitales sévères (malformations congénitales prénatales).

En ce qui concerne les avortements spontanés, très peu d'études ont examiné la relation entre l'utilisation des macrolides, des quinolones ainsi que les tétracyclines et le risque d'avortement spontané. Les données disponibles dans la littérature ont présenté les mêmes limites méthodologiques que celles observées dans les études sur les malformations congénitales. De plus, les données sont inexistantes en ce qui concerne le risque d'avortement spontané associé à l'utilisation de la nitrofurantoïne qui est un antibiotique de première ligne utilisé dans le traitement des infections urinaires maternelles notamment en début de grossesse

Ainsi, pour pallier les limites des études antérieures, nous avons utilisé la CGQ parce qu'elle contient (1) des informations sur toutes les grossesses du Québec entre janvier 1997 et septembre 2009 chez les femmes couvertes par le régime public d'assurance médicaments de la RAMQ pendant un minimum de 12 mois précédant le premier jour de la gestation et pendant toute la durée de la grossesse. Cette cohorte populationnelle nous permet 1) d'avoir une grande taille d'échantillon pour étudier le lien entre certains types d'antibiotiques et plusieurs malformations congénitales majeures touchant différents systèmes et organes du corps humain, 2) des données validées sur l'exposition aux antibiotiques (validité prédictive positive=87% et validité négative=92%)(262) qui ont été collectées de façon prospective limitant ainsi la possibilité d'introduire un biais de rappel, 3) des données validées sur les malformations congénitales qui limitent la possibilité d'un biais d'information (validité prédictive positive =78.1%) et une validité prédictive négative=94.2%)(263) , 4) des données sur plusieurs facteurs de confusion potentiels notamment les comorbidités (diabète, hypertension, asthme dépression,

endométriase, etc.) et les infections maternelles qui nous permet d’ajuster pour le biais d’indication.

Chapitre 3. Objectifs

Cette thèse regroupe cinq études dont les objectifs sont présentés ci-dessous

3.1 Première étude: “Use of antibiotics during pregnancy and risk of spontaneous abortion”. Publié dans CMAJ 2017 May 1 ; 189(17) : E625-E633

Cette première étude a pour objectif d’évaluer et de quantifier l’association entre l’utilisation des classes et des types d’antibiotiques durant la grossesse et le risque d’avortement spontané.

3.2 Deuxième étude: “Use of trimethoprim–sulfamethoxazole during pregnancy and risk of spontaneous abortion: a nested case control study”. Publié dans le British Journal of Clinical Pharmacology (BJCP). 2018 Feb 8. doi: 10.1111/bcp.13542. [Epub ahead of print].

Notre objectif dans cette deuxième étude est de regarder le lien entre l’utilisation de la combinaison sulfaméthoxazole-triméthoprime durant la grossesse et le risque d’avortement spontané.

3.3 Troisième étude: “Use of antibiotics during pregnancy and the risk of major congenital malformations: A population-based cohort study”. Publié dans Br J Clin Pharmacol. 2017 Jul 19. doi: 10.1111/bcp.13364.

Nous nous sommes intéressés dans cette troisième étude à quantifier l’association entre l’utilisation des classes et des types d’antibiotiques durant la grossesse et le risque de malformations congénitales majeures (y compris celles touchant certains systèmes ou organes du corps humain) chez des enfants nés vivants.

3.4 Quatrième étude: “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”. Publié dans le BMC Medicine 2015 Aug 14; 13:193.

Dans cette quatrième étude, nous nous sommes assignés comme objectif de réaliser une méta-analyse en vue de déterminer si les antipaludiques utilisés pour la prévention de la malaria durant la grossesse sont associés à une réduction du risque de faible poids à la naissance.

3.5 Cinquième étude: “Methodological quality of antimalarial randomized controlled trials during pregnancy and its impact on the risk of low birth weight”. Publié dans le British Journal of Clinical Pharmacology (BJCP) 2016 Sep;82(3):806-13.

Notre objectif dans cette cinquième étude est d’examiner l’impact de la qualité méthodologique des études incluses dans notre meta-analyse sur l’efficacité des antipaludiques utilisés pour la prévention de la malaria pour réduire le risque de faible poids à la naissance

Chapitre 4 Méthodologie

Ce chapitre se divise en deux parties. Dans la première partie, nous décrivons les sources des données utilisées, les différentes populations à l’étude, les devis de recherche utilisés, les issues, les variables potentiellement confondantes, les analyses statistiques, les considérations éthiques pour les trois premières études. Dans la deuxième partie, sont présentées les sources de données et les stratégies de recherche de la littérature, la sélection des études, l’extraction des données, l’évaluation du risque de biais ainsi que les analyses statistiques de la quatrième et de la cinquième étude.

4.1 Méthodologie de la première étude à la troisième étude

4.1.1 Sources de données de la première étude à la troisième étude

Les données ont été obtenues à partir de la CGQ. Il s'agit d'une cohorte populationnelle formée par le jumelage de quatre bases de données administratives notamment les fichiers de la Régie de l'Assurance Maladie du Québec (RAMQ); la base de données des hospitalisations, MED-ÉCHO; le registre des événements démographiques du Québec (naissances et décès) de l'Institut de la statistique du Québec (ISQ); et les informations sur les consultations de spécialistes en milieu scolaire du Ministère de l'Éducation, des Loisirs et des Sports du Québec(14). La CGQ fournit des informations sur toutes les grossesses du Québec entre janvier 1997 et septembre 2009 chez les femmes couvertes par le régime public d'assurance médicaments de la RAMQ pendant un minimum de 12 mois précédant le premier jour de la gestation et pendant toute la durée de la grossesse.

4.1.1.1 Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ)

Le régime public d'assurance médicaments de la RAMQ assure une couverture des médicaments pour 43 % de l'ensemble de la population (travailleurs non admissibles à un régime privé offert par l'entremise de leur employeur ou celui de leur conjoint, individus âgés de 65 ans ou plus, ou bénéficiaires de l'aide financière de dernier recours). Approximativement 36 % des femmes âgées de 15 à 45 ans bénéficient de l'assurance sur les médicaments de la RAMQ(264). Cette base de données contient trois fichiers : le fichier démographique, le fichier des médicaments prescrits et le fichier des services médicaux. Le fichier démographique contient des informations sur la date de naissance, le sexe, le code postal et les dates d'adhésion au régime public d'assurance des médicaments. Le fichier des services médicaux contient des

informations sur tous les services rendus incluant la date, le code du diagnostic selon la classification internationale des maladies -9e révision (CIM-9) et la 10^e révision (CIM-10)(14), les procédures thérapeutiques, la spécialité du médecin ainsi que le type d'établissement où le service a été procuré et les caractéristiques du professionnel de la santé. Le fichier pharmaceutique comprend des informations sur toutes les prescriptions remplies, la spécialité du médecin traitant, la pharmacie où l'ordonnance a été servie, le nom du médicament, le dosage, la formulation, la quantité, la date et la durée de l'ordonnance. Les données du fichier des médicaments sont valides et fiables(265).

4.1.1.2 La base de données de MED-ÉCHO

La base de données MED-ÉCHO fournit de l'information sur toutes les hospitalisations aiguës survenues dans la province du Québec. Elle comprend des données sur l'âge gestationnel (calculé à partir du premier jour de la date des dernières règles jusqu'à la fin de la grossesse, validée au préalable par une échographie), le poids à la naissance et le type de naissance (simple ou multiple). Elle est la première base de données qui fournit l'âge gestationnel exact qui est indispensable pour déterminer la période de l'exposition(14). Les codes diagnostics (CIM-9 et CIM-10) contenus dans cette base de données ont été validés à partir des dossiers médicaux(266).

4.1.1.3 Le Fichier des événements démographiques de l'Institut de la statistique du Québec (ISQ)

Les fichiers de l'ISQ fournissent des données démographiques sur le père, la mère, l'enfant, le poids à la naissance, l'âge gestationnel pour les naissances vivantes et les enfants mort-nés. Les données sur le poids à la naissance (coefficient de corrélation= 0.98) et l'âge

gestationnel (coefficient de corrélation= 0.97) ont également été validées en les comparant aux données extraites des dossiers médicaux (« Gold Standard »)(267).

4.1.1.4 La base de données du ministère de l'Éducation des Loisirs et des Sports (MELS)

La base de données du MELS fournit des informations sur les services spécialisés au niveau de l'école primaire telles que l'orthophonie ou la psychoéducation(14).

4.1.1.5 Jumelage des bases de données

Pour effectuer le jumelage des bases de données et créer la CGQ, le code crypté unique, fourni par la RAMQ, identifiant la patiente (RAMQ, MED-ÉCHO) ainsi que les noms, prénoms et dates de naissance de la mère et du bébé (RAMQ, ISQ, et MELS) ont été utilisés.(14). Cependant, les bases de données de la RAMQ ne contiennent pas certaines informations concernant les habitudes de vie de la mère (alcool, tabac, caféine), ethnicité, indice de masse corporelle, utilisation des médicaments sans ordonnance et plantes médicinales, l'historique des grossesses précédentes et allaitements. Un questionnaire auto-administré a été ainsi envoyé à un échantillon de la cohorte des grossesses et les renseignements obtenus ont été appariés aux données de la CGQ par le code crypté du participant (14). Cette cohorte a déjà été utilisée auparavant dans plusieurs études pharmacoépidémiologiques(130, 264, 268).

4.1.2 Première étude: “Use of antibiotics during pregnancy and risk of spontaneous abortion”. Publié dans CMAJ 2017 May 1 ; 189(17) : E625-E633

4.1.2.1 Population à l'étude

À partir de la CGQ, toutes les femmes enceintes répondant aux critères d'admissibilité suivants ont été incluses dans cette étude :

- Avoir entre 15 et 45 ans à la date d'entrée dans la cohorte définie par le 1er jour de la gestation (1^{er} jour des dernières règles (DDR)). Cette tranche d'âge représente 36% des

personnes qui bénéficient du régime public d'assurance médicaments offert par la RAMQ. Notre population à l'étude reflète donc la population des femmes québécoises couvertes par le régime public d'assurance médicaments offert par la RAMQ. De plus, cette tranche d'âge est composée des femmes qui sont en âge de procréer.

- Être couvert de façon continue par le plan de couverture sur les médicaments de la RAMQ au moins 12 mois avant le premier jour de la gestation et pendant toute la durée de la grossesse. En effet, la CGQ contient les informations sur les prescriptions de médicaments délivrés par un pharmacien uniquement durant la grossesse et au minimum 12 mois avant la gestation. Ainsi, nous sommes capables d'identifier toutes les grossesses exposées aux antibiotiques durant la grossesse en tenant compte de la période à risque pour les avortements spontanés. De plus, toutes les femmes incluses dans cette étude ont au minimum 12 mois d'information disponible sur les médicaments prescrits avant la grossesse, ce qui nous permet d'identifier et d'ajuster pour tous les médicaments qui sont des facteurs de confusion potentiels.

Par contre, toutes les grossesses satisfaisant aux critères d'exclusion suivants n'ont pas été retenues dans notre étude

- Toutes les grossesses exposées à des agents tératogènes connus (ex : les inhibiteurs de l'angiotensine, anticholinergique, carbamazépine, cyclophosphamide, lithium, misoprostole, phénytoïne, warfarine..)(269). Les agents tératogènes sont des facteurs de risque d'avortement spontané. Une étude de cohorte populationnelle conduite à partir du jumelage des bases de données administratives du Québec a montré que les femmes exposées à des agents tératogènes durant le premier trimestre de la grossesse avaient une

cote d'avoir un avortement spontané qui était de 4.39 fois plus élevée que celle des femmes non-exposées à des agents tératogènes(127). Il est également possible que les femmes exposées aux tératogènes aient des habitudes de vie différentes de celles qui ne sont pas exposées. Elles peuvent être plus enclines à consommer de l'alcool et du tabac durant la grossesse comparativement à celles qui ne sont exposées. Ainsi, toutes les grossesses exposées à des agents tératogènes ont été exclues de notre étude pour sélectionner une population assez homogène (population qui pourrait différer uniquement par le statut de l'exposition aux antibiotiques).

- Toutes les grossesses se terminant par des avortements planifiés durant la période de l'étude. La décision qui pousse une femme à avorter est très complexe faisant intervenir plusieurs raisons généralement d'ordre non médicales, notamment socio-économiques ou socioculturelles (270). Une étude conduite à partir de la CGQ a montré que les femmes qui avortent sont plus enclines à bénéficier de l'aide financière de dernier recours (32.7%) comparativement à celles qui accouchent (25.5%)(14). Une revue systématique menée dans 14 pays a également montré que les femmes avortent généralement pour des raisons d'ordre socio-économique(271). Compte tenu du fait que les femmes qui ont des avortements planifiés peuvent présenter des caractéristiques socio-économiques ou socioculturelles différentes de celles qui accouchent, nous les avons exclues de notre étude pour sélectionner également une population assez homogène. De plus, il est peu probable que les raisons qui poussent une femme à avorter soient liées à une exposition à des antibiotiques.

Toutes les grossesses qui ont répondu aux critères d'admissibilité pendant la période de l'étude ont été sélectionnées. La cohorte finale a été constituée de 182 369 grossesses.

4.1.2.2 Devis d'étude

Un devis cas-témoin niché dans une cohorte a été utilisé dans la présente étude. Ce devis produit des résultats similaires à ceux d'une cohorte utilisant un modèle de Cox temps dépendant avec une plus grande efficacité informatique(272). En effet, Essebag et coll. ont montré que la programmation statistique est plus rapide en utilisant un devis cas-témoin niché comparativement à une analyse de survie principalement lorsqu'on est en présence d'une très large cohorte qui évalue l'effet d'une exposition qui varie avec le temps sur la survenue d'une issue rare(272). Compte tenu du fait que la sélection des témoins se fait au moment où un cas survient et qu'un témoin peut même devenir un cas plus tard durant la période de l'étude (« Risk set sampling »), un rapport de cotes peut s'interpréter comme un ratio de taux (RR) indépendamment du fait que l'issue ou la maladie soit rare comme c'est le cas dans notre étude(273).

4.1.2.3 Définition de l'exposition

Les données sur l'exposition ont été collectées à partir du fichier pharmaceutique de la RAMQ. Une étude de validation comparant les informations sur les prescriptions des antibiotiques collectés à partir du fichier pharmaceutique de la RAMQ et celles recueillies à partir des questionnaires auto-administrés à des mères sur les antibiotiques consommés durant la grossesse a montré une très bonne validité prédictive positive (VPP=87%) et une validité prédictive négative (VPN=92%)(262). Nous avons identifié les groupes en fonction du statut d'exposition : les grossesses exposées aux antibiotiques comprennent toutes les grossesses ayant reçu au moins une prescription remplie entre le premier jour de la date des dernières règles et la date index ou ayant reçu une prescription dans la période préconceptionnelle, mais dont la durée

chevauche le premier jour de la grossesse. Les grossesses non-exposées aux antibiotiques sont constituées de toutes les grossesses n'ayant eu aucune prescription remplie d'un antibiotique durant la période d'intérêt. Les classes d'antibiotiques considérées dans cette étude sont constituées des : macrolides (AHFS: 8:12.12), sulfonamides (AHFS: 8:12.20), quinolones (AHFS:8:12.18), tétracyclines (AHFS:8:12.24), autres antibiotiques (AHFS: 8:12.28), pénicillines (AHFS:8:12.16), céphalosporines (AHFS 8:12.06), antiprotozoaires (AHFS 8:30.92) et anti-infectieux urinaires (AHFS 8:36). Les types d'antibiotiques évalués dans cette étude comprennent : l'amoxicilline, l'amoxicilline-potassium clavulanate, la phénoxyéthylpénicilline, la céphalexine, l'azithromycine, la clarithromycine, la ciprofloxacine, la norfloxacine, la lévofloxacine, la clindamycine, la doxycycline, la minocycline, l'érythromycine, le métronidazole et la nitrofurantoïne.

4.1.2.4 Définition de l'issue

À partir de la cohorte des grossesses répondant aux critères d'admissibilité (n=182 369), nous avons identifié toutes celles qui ont présenté une procédure ou un code diagnostic lié à un avortement spontané survenant avant la 20^e semaine de grossesse en utilisant les codes de la classification internationale des maladies (codes CIM-9 : 630–634 et codes CIM-10 : O01–O03). Les témoins sont constitués par toutes les grossesses qui n'ont présenté aucune procédure ou un code diagnostic utilisés pour identifier un avortement spontané. Ainsi, pour chaque cas d'avortement spontané, 10 contrôles ont été sélectionnés aléatoirement à la date index (date calendrier du diagnostic de l'avortement spontané) et ont été appariés au cas sur l'âge gestationnel (± 3 trois jours) et l'année de grossesse. Il est habituellement admis que la puissance statistique est suffisante lorsqu'on sélectionne quatre contrôles pour un cas (80%); cependant, lorsque la prévalence de l'exposition dans le groupe contrôle est de moins de 15% (la prévalence

de l'utilisation des antibiotiques dans le groupe contrôle se situe entre 0.16% et 6.40% dans notre étude), il est nécessaire d'augmenter le nombre de contrôle par cas à 10 et même plus pour avoir la capacité de détecter une différence entre les groupes de comparaison(274).

L'âge gestationnel n'est pas disponible pour tous les cas d'avortements spontanés dans la CGQ. Dans notre cohorte, 12% des cas d'avortements spontanés identifiés dans la CGQ ont un âge gestationnel présent dans le fichier des hospitalisations de MED-ÉCHO.

Ainsi, lorsqu'il est disponible dans le fichier d'hospitalisation de MED-ÉCHO, nous avons calculé approximativement la date de conception (premier jour de la date des dernières règles) à partir la formule suivante:

Date de conception = Date de diagnostic de l'avortement spontané-(durée de gestation en semaine*7)

Si l'âge gestationnel d'un cas d'avortement spontané n'est pas disponible dans la CGQ, un algorithme est utilisé pour estimer l'âge gestationnel de ce cas. Brièvement, lorsqu'un cas d'avortement spontané n'a pas d'âge gestationnel dans le fichier d'hospitalisation de MED-ÉCHO, nous cherchons à identifier tous les codes d'actes et de diagnostics liés à la grossesse dans les 70 jours qui précèdent la date du code diagnostic de l'avortement spontané (ce seuil a été choisi parce que lorsqu'une femme sait qu'elle est enceinte, la première visite prénatale intervient entre le 56^e et le 84^e jour de grossesse)(275). Si la date de ce code est la même que celui de l'avortement spontané, nous mettons 22 semaines par défaut parce qu'après ce seuil, le fœtus est considéré comme viable. Si la date du code d'actes ou de diagnostics liés à la grossesse est identifiée avant celui de l'avortement spontané, nous utilisons alors un algorithme pour calculer l'âge gestationnel par la formule suivante:

Âge gestationnel (en semaines) = 12 + (le nombre de jours entre (la date du code d'acte ou du diagnostic d'avortement spontané – le code d'acte ou de diagnostic liés à la grossesse) /7).

Ainsi, cet algorithme permet d'estimer l'âge gestationnel qui est indispensable pour déterminer la fenêtre d'exposition de façon précise.

Si l'algorithme est incorrect, une erreur de classe non-différentielle de l'exposition aux antibiotiques pourrait être introduite dans notre étude, ce qui pourrait biaiser nos résultats vers un effet nul. De plus, si l'appariement sur l'âge gestationnel entre le cas d'avortement spontané et les témoins est inexact, il pourrait également avoir de la confusion résiduelle. Toutefois, cet algorithme a été utilisé à plusieurs reprises dans des études antérieures conduites à partir des données de la CGQ(130, 268).

En définitive, 8702 cas d'avortements spontanés avant la 20^e semaine de grossesse ont été identifiés et 87020 témoins ont été sélectionnés pour l'analyse finale (95 722 grossesses au total).

4.1.2.5 Les variables potentiellement confondantes

Les variables considérées comme de facteurs potentiels de confusion ou de risque d'avortement spontané dans cette étude ont été sélectionnées à priori sur base d'une revue de la littérature décrite à la section 2.3.1.3. Elles ont été mesurées à trois périodes distinctes :

- Au premier jour de la grossesse: l'âge maternel, le lieu de résidence (milieu urbain ou milieu rural), les prestataires d'une aide financière de dernier recours, le niveau d'éducation (≤ 12 années ou > 12 années), le statut marital (vivant seul ou vivant en couple).
- Une année avant ou durant la grossesse jusqu'à la date index :

- (1) Les comorbidités chroniques définies par des codes diagnostics identifiant ces maladies (CIM-9 ou CIM-10) ou par des prescriptions remplies des médicaments utilisés pour leur traitement : diabète, asthme, dépression, hypertension, désordres thyroïdiens, épilepsie, polyarthrite rhumatoïde et lupus érythémateux disséminé.
 - (2) L'endométriose, les malformations utérines et les infections maternelles (les infections du tractus urinaire, infections des voies respiratoires, la vaginose bactérienne et les infections sexuellement transmissibles) identifiées par des codes diagnostics (CIM-9 ou CIM-10).
 - (3) L'utilisation des autres anti-infectieux identifiés par les codes AHFS : antituberculeux, antimycotiques antiviraux, antipaludiques, antirétroviraux, antihelminthiques et les amoébicides.
- Une année avant la grossesse : l'utilisation des services de santé, histoire d'avortement spontané et histoire d'avortement planifié.

4.1.2.6 Les analyses statistiques

Des analyses statistiques descriptives ont été utilisées pour comparer les caractéristiques des cas et des témoins. Les tests t de Student ont été utilisés pour comparer des variables continues et pour les variables catégoriques, on a recouru aux tests de khi carré. Un rapport des côtes (OR) brut et ajusté avec un intervalle de confiance (IC) à 95 % a été calculé en utilisant un modèle de régression GEE en ajustant pour les facteurs potentiels de confusion, décrits dans la section 4.1.2.3. En effet, en présence d'appariement, le modèle statistique utilisé est le modèle de régression logistique conditionnelle si les (« risk sets ») sont indépendants. Cependant, étant donné qu'une femme peut avoir plusieurs grossesses qui répondent aux critères d'inclusion pendant la période de l'étude, il est possible qu'une femme puisse avoir plusieurs cas

d'avortement spontané qui appartiennent à des « risk sets » différents dans l'analyse, mais qui peuvent être corrélés. De plus, un témoin dans un « risk set » peut également devenir un cas dans une autre strate. Ainsi, nous avons préféré utilisé modèle de régression GEE parce que même s'il a été démontré qu'un modèle GEE produit le même estimé qu'un modèle de régression logistique conditionnelle dans une étude cas-témoin avec appariement(276), il est plus conservateur dans la mesure où il a l'avantage de prendre en compte la corrélation entre les grossesses (la structure de corrélation de type "échangeable" a été utilisée dans cette étude) qui surviennent chez la même femme pendant la période de l'étude et de produire une variance valide de l'estimé(277). Les grossesses exposées aux classes puis aux types d'antibiotiques ont d'abord été comparées aux grossesses non-exposées aux antibiotiques. Pour prendre en compte un possible biais d'indication, deux comparateurs actifs ont également été utilisés à savoir les grossesses exposées aux pénicillines ainsi que celles exposées aux céphalosporines pour la simple raison que les risques tératogènes associés à l'utilisation de ces antibiotiques durant la grossesse sont parmi les mieux documentés dans la littérature(20). Pour nous assurer de la robustesse de nos résultats, nous avons réalisé plusieurs analyses de sensibilité :

- (1) Pour exclure un biais protopathique, l'exposition a été définie du début de la grossesse jusqu' à 15 jours avant la date index pour augmenter la probabilité que l'exposition aux antibiotiques précède vraiment la survenue de l'avortement spontané. Ce délai de 15 jours est justifié dans la mesure où il est basé sur une étude antérieure évaluant l'association entre des saignements vaginaux au premier trimestre de grossesse et la survenue d'un avortement spontané. Pour s'assurer que les symptômes et/ou signes d'un avortement spontané précèdent réellement la survenue d'un avortement spontané, les auteurs de cette étude ont exclu tous les épisodes de saignements qui se terminaient

moins de 4 jours avant le diagnostic de l'avortement spontané. Ainsi, leurs résultats ont montré que le temps médian entre la fin des saignements abondants et le diagnostic d'un avortement spontané était de 13 jours (Interquartile=6 jours-46 jours)(278).

- (2) Pour davantage contrôler pour le biais d'indication, nos analyses ont été restreintes à une cohorte des grossesses ayant eu une infection du tractus urinaire ou une infection du tractus respiratoire durant la période d'intérêt.
- (3) Seuls les avortements spontanés dont l'âge gestationnel a été déterminé par une échographie ont été considérés dans une analyse de sensibilité.
- (4) Pour éviter une erreur de classification de notre issue à cause du fait que les avortements spontanés cliniquement décelables survenant précocement ne sont pas toujours identifiés, tous les avortements spontanés avant la sixième semaine de grossesse ont été exclus.
- (5) À cause du nombre élevé d'analyses dans notre étude, une correction de Bonferroni a été réalisée pour ajuster pour l'inflation de l'erreur de type 1. En effet, lorsque plusieurs tests statistiques sont réalisés simultanément dans une étude, le risque global d'erreur de première espèce s'accroît (l'erreur de type 1). Ainsi, on augmente la probabilité d'avoir des résultats qui sont statistiquement significatifs par chance. Pour ajuster pour cette inflation de l'erreur de type 1, on utilise la méthode de Bonferroni qui consiste à réaliser les tests avec un seuil de signification plus petit que 5% et de choisir cette valeur de telle sorte qu'après inflation due aux comparaisons multiples, le niveau global atteint soit de 5%(279). Les tests sont donc réalisés avec un niveau seuil de $0.05/k$ où k désigne le nombre de comparaisons effectuées(279).

Tous les tests étaient bilatéraux et une valeur de $P < 0.05$ avait été considérée comme statistiquement significative. L'ensemble des analyses a été effectué avec la version 9.3 SAS (SAS Institute Inc, Cary, NC).

4.1.2.7 Les considérations éthiques

Cette étude a été approuvée par le comité éthique à la recherche de l'hôpital Sainte-Justine et par le comité d'accès à l'information du Québec (CAI).

4.1.3. Deuxième étude: “Use of trimethoprim–sulfamethoxazole during pregnancy and risk of spontaneous abortion: a nested case control study”. Publié dans le British Journal of Clinical Pharmacology (BJCP). 2018 Feb 8. doi: 10.1111/bcp.13542. [Epub ahead of print].

4.1.3.1 Population à l'étude

Dans cette deuxième étude, les mêmes critères d'inclusion énumérés à la section 4.1.2.1 ont été appliqués. En revanche, en plus d'exclure les grossesses exposées à des agents tératogènes ainsi que les avortements planifiés survenant durant la période de l'étude, toutes les grossesses ayant été exposées à un antibiotique autre que la combinaison sulfaméthoxazole-triméthoprime ou aux pénicillines ou à plus d'une classe d'antibiotiques ainsi que toutes les grossesses ayant reçu une prescription d'un autre anti-infectieux avant la 20^e semaine de la gestation n'ont pas été retenues dans cette étude. En effet, les autres classes d'antibiotiques ont été étudiées dans la première étude de notre thèse. Ainsi, 165 009 grossesses ont répondu aux critères d'admissibilité de cette seconde étude.

4.1.3.2 Devis d'étude

Un devis de recherche similaire à celui décrit à la section 4.1.2.2 a été utilisé dans cette étude.

4.1.3.3 Définition de l'exposition

Les grossesses exposées à la combinaison sulfaméthoxazole-triméthoprime comprennent toutes les grossesses ayant reçu au moins une prescription remplie entre le premier jour de la date des dernières règles et la date index ou ayant reçu une prescription dans la période préconceptionnelle, mais dont la durée chevauche le premier jour de la grossesse. Les grossesses non-exposées aux antibiotiques sont constituées de toutes les grossesses n'ayant eu aucune prescription remplie d'un antibiotique durant la période d'intérêt.

4.1.3.4 Définition de l'issue

Les mêmes procédures d'identification des cas d'avortements spontanés et de sélection des contrôles à partir de la cohorte des grossesses ayant répondu aux critères d'admissibilité décrites à la section 4.1.2.4 ont également été utilisées dans cette deuxième étude. Cependant, seuls les avortements spontanés ayant une durée de gestation comprise entre la sixième semaine et la 19^e semaine incluse ont été considérés dans cette étude pour la simple raison que plusieurs avortements spontanés survenant précocement peuvent passer inaperçus.

4.1.3.5 Les variables potentiellement confondantes

Les mêmes variables potentiellement confondantes rapportées à la section 4.1.2.5 ont également été utilisées dans cette deuxième étude à l'exception de l'utilisation des autres anti-infectieux. Toutes les grossesses ayant été exposées à un anti-infectieux autre qu'un antibiotique constitue un critère d'exclusion dans la présente étude dans le but de pouvoir avoir une population assez homogène.

4.1.3.6 Les analyses statistiques

Toutes les analyses statistiques décrites à la section 4.1.2.6 ont été réalisées dans cette étude. Dans une première analyse, les grossesses exposées à la sulfaméthoxazole-

triméthoprimé ont été comparées aux grossesses non-exposées à un antibiotique. Ensuite, dans une seconde analyse, elles ont été comparées à des grossesses exposées aux pénicillines pendant la période d'intérêt. Pour nous assurer de la robustesse de nos résultats, nous avons réalisé plusieurs analyses de sensibilité :

- (1) Pour exclure un biais protopathique, l'exposition a été définie du début de la grossesse jusqu' à 15 jours avant la date index pour augmenter la probabilité que l'exposition aux antibiotiques précède vraiment la survenue de l'avortement spontané.
- (2) Pour davantage contrôler pour le biais d'indication, nos analyses ont été restreintes à une cohorte des grossesses ayant eu une infection du tractus urinaire durant la période d'intérêt.
- (3) En assumant que les risk sets sont indépendants, nous avons réalisé une analyse de régression conditionnelle.
- (4) Etant donné que certaines covariables peuvent être très corrélées, nous avons évalué l'association entre la combinaison sulfaméthoxazole-triméthoprimé et une augmentation du risque d'avortement spontané en ajustant pour des facteurs de risque bien établis (âge maternel, histoire d'avortement spontané, endométriose)
- (5) Pour nous assurer que les comorbidités maternelles ne sont pas sur le chemin causal entre l'exposition à la combinaison sulfaméthoxazole-triméthoprimé et le diagnostic d'un avortement spontané, nous avons conduit une analyse de sensibilité en ajustant pour des comorbidités maternelles qui ont été évalué jusqu'au début de la grossesse.

Tous les tests étaient bilatéraux et une valeur de $P < 0.05$ a été considéré comme statistiquement significative. L'ensemble des analyses a été effectué avec la version 9.3 SAS (SAS Institute Inc, Cary, NC).

4.1.3.7 Les considérations éthiques

Les considérations éthiques rapportées à la section 4.1.2.7 ont été appliquées dans cette étude également.

4.1.4. Troisième étude: Use of antibiotics during pregnancy and the risk of major congenital malformations: A population-based cohort study”. Publié dans Br J Clin Pharmacol. 2017 Jul 19. doi: 10.1111/bcp.13364.

4.1.4.1 Population à l'étude

Toutes les grossesses présentant les critères d'inclusion ci-dessous ont été incluses dans cette troisième étude :

- Toutes les grossesses ayant donné naissance à une grossesse unique durant la période de l'étude et qui ont été couvertes de façon continue par le plan de couverture de la RAMQ pour la dispensation des médicaments au moins 12 mois avant le premier jour de la gestation, pendant toute la durée de la grossesse, et ayant une période de suivi d'au moins un an après la naissance du bébé disponible dans la CGQ. Cette période de suivi d'au moins 12 mois après la naissance du bébé permet de mettre en évidence des malformations congénitales qui peuvent passer inaperçues à la naissance.

Toutes les grossesses répondant aux critères d'exclusion suivants n'ont pas été retenues dans notre étude :

- Toutes les grossesses se terminant par des avortements planifiés, des avortements spontanés ou des mortinaissances durant la période de l'étude. En effet, seules les naissances vivantes ont été utilisées dans notre étude pour faciliter la comparaison de nos résultats avec ceux des études antérieures qui ont utilisé des cohortes formées de naissances vivantes également.
- Toutes les grossesses n'ayant pas une période de suivi d'au moins une année après l'accouchement. En effet, plusieurs malformations congénitales peuvent être diagnostiquées beaucoup plus tard après la naissance. Ainsi, pour éviter une erreur de classement des malformations congénitales, nous nous sommes assurés que chaque grossesse qui se termine par une naissance vivante puisse avoir une période de suivi d'au moins une année.
- Toutes les grossesses ayant donné naissance à des enfants, mais dont l'information n'est pas disponible dans le fichier de l'ISQ ainsi que toutes les grossesses multiples. L'exclusion des grossesses multiples est due au fait que ce sont des facteurs de risque de malformations congénitales. Ceci nous permet d'avoir une population assez homogène dans notre population à l'étude.
- Toutes les grossesses ayant été exposées à des agents tératogènes connus au premier trimestre de la grossesse (ex : les inhibiteurs de l'angiotensine, anticholinergique, carbamazépine, cyclophosphamide, lithium, misoprostole, phénytoïne, warfarine...)(280). Pour avoir également une population assez homogène, nous avons exclu les grossesses exposées aux tératogènes parce que ce sont des facteurs de risque de malformations congénitales.

- Toutes les grossesses présentant des aberrations chromosomiques ou ayant donné naissance à des malformations congénitales mineures. Les grossesses présentant des aberrations chromosomiques ont été exclues parce qu'il est peu probable qu'elles soient liées à une exposition aux antibiotiques. En ce qui concerne les malformations congénitales mineures, leur diagnostic est souvent très subjectif et pourrait donc être sujet à des erreurs de classification des malformations congénitales.
- Toutes les grossesses exposées à plus d'une classe d'un antibiotique ou ayant reçu une prescription d'un anti-infectieux autre qu'un antibiotique durant la période d'intérêt. Cette exclusion se justifie par le fait que notre but ultime est de comparer les prévalences de malformations congénitales entre des grossesses exposées à une seule classe d'antibiotiques comparativement à celles exposées à aucun anti-infectieux (aucun antibiotique et aucun autre anti-infectieux).

Ainsi, la cohorte finale est composée de 139 938 grossesses ayant donné naissance à une grossesse unique vivante.

4.1.4.2. Devis d'étude

Dans cette troisième étude, nous avons utilisé un devis de cohorte rétrospective de type populationnel pour répondre à cette question de recherche.

4.1.4.3 Définition de l'exposition

Les classes et les types d'antibiotiques rapportés à la section 4.1.2.3 ont été utilisés dans cette troisième étude. En revanche, la fenêtre d'exposition d'intérêt est située pendant le premier trimestre de la grossesse parce que l'organogenèse survient durant cette période.

4.1.4.4 Définition de l'issue

Toutes les malformations congénitales majeures ont été identifiées à partir du fichier médical de la RAMQ et le fichier des hospitalisations de MED-ÉCHO à l'aide des codes diagnostics de la classification internationale des maladies. Ainsi, les malformations congénitales majeures ont été définies par toutes les grossesses ayant abouti à une naissance vivante avec au moins un diagnostic de MCMs dans la première année de vie en utilisant le code CIM-9 :740.0–759.9 ou CIM-10 Q000-Q899. Une étude de validation comparant les diagnostics identifiés dans le fichier médical de la RAMQ et le fichier des hospitalisations de MED-ÉCHO et ceux posés par des médecins et consignés dans les dossiers médicaux des patients a montré une validité prédictive positive (VPP=78.1%) et une validité prédictive négative (VPN=94.2%) élevée, ce qui diminue la probabilité d'avoir une erreur de classification non-différentielle qui pourrait biaiser l'estimé vers un effet nul dans les études évaluant cette issue avec les données de la CGQ. Les malformations congénitales majeures touchant les systèmes du corps humain, tel que défini par le registre européen de surveillance des anomalies congénitales, ont également été évaluées: malformations congénitales du système nerveux central, des yeux, des oreilles, du visage et du cou, du système cardiovasculaire, respiratoire, digestif, musculosquelettique, urinaire et des organes génitaux(281). Des malformations spécifiques touchant certains organes comme les malformations cardiaques ont également été étudiées. La même étude de validation comparant les diagnostics identifiés dans le fichier médical de la RAMQ et le fichier des hospitalisations de MED-ÉCHO et ceux posés par des médecins et consignés dans les dossiers médicaux des patients a également montré une VPP dépassant les 80 % pour les malformations cardiaques, digestives, urinaires et les fentes labio-palatines(263). La période de suivi longue dans cette étude a été justifiée par le fait que toutes les malformations congénitales ne sont pas

diagnostiquées à la naissance. Les anomalies chromosomiques ont été exclues de cette étude parce qu'elles surviennent indépendamment du statut d'exposition. De plus, toutes les malformations congénitales mineures n'ont pas été incluses à cause du caractère subjectif dont fait l'objet leur diagnostic par les médecins.

4.1.4.5 Les variables potentiellement confondantes

Les variables potentiellement confondantes décrites à la section 4.1.2.5 ont été utilisées dans cette étude à l'exception de l'utilisation des autres anti-infectieux. En effet, les grossesses ayant eu une prescription d'un anti-infectieux autre qu'un antibiotique constituent un critère d'exclusion dans ce projet. De plus, les comorbidités ainsi que les infections maternelles ont été mesurées une année avant la grossesse et durant le premier trimestre de la grossesse parce que l'organogenèse survient pendant cette période.

4.1.4.6 Les analyses statistiques

Les analyses descriptives ainsi que le modèle statistique rapporté à la section 4.1.3.6 ont été conduits dans cette étude également. Les analyses ont d'abord porté sur une comparaison des prévalences des malformations congénitales majeures entre les grossesses exposées aux antibiotiques (classes et types) et les grossesses non-exposées à ces médicaments. Ensuite, une comparaison des prévalences des malformations congénitales majeures pour chaque système ou organe séparément a été réalisée par classes et par types d'antibiotiques. Pour contrôler pour le biais d'indication, les mêmes analyses ont été conduites avec un comparateur actif constitué par les grossesses exposées aux pénicillines. Tous les tests étaient bilatéraux et une valeur de $P < 0.05$ a été considérée comme statistiquement significative. L'ensemble des analyses a été effectué avec la version 9.3 SAS (SAS institute Inc, Cary, NC).

4.1.4.7 Les considérations éthiques

Les considérations éthiques décrites à la section 4.1.2.7 ont été appliquées dans cette étude également.

4.2 Méthodologie de la quatrième étude et la cinquième étude

4.2.1 Quatrième étude: “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”. Publié dans BMC Medicine 2015 Aug 14; 13:193.

4.2.1.1 Définition de la question de recherche

Dans cette quatrième étude, nous avons réalisé une méta-analyse selon les lignes directrices PRISMA («Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses »)(282). En effet, ces lignes directrices comprennent tous les éléments qui doivent être rapportés lors de la conduite d’une revue systématique et une méta-analyse. Nous avons commencé par clairement définir notre question de recherche à l’aide du modèle PICOS qui a été conçu spécialement à cet effet(283). Chaque lettre de ce modèle a une explication particulière indispensable pour définir une question de recherche claire :

Le P (« Population ») : désigne la population, les patientes et même le problème (maladie) qui doivent être étudiés. Dans notre méta-analyse, la population à étudier est représentée par les femmes enceintes ayant une infection à *Plasmodium Falciparum* .

Le I (« intervention ») : désigne toutes les interventions devant faire l’objet d’une évaluation dans une revue systématique ou une méta-analyse. Dans notre étude, les antipaludiques utilisés pour la prévention de la malaria durant la grossesse constituent les interventions à évaluer.

Le C («control») : désigne les groupes contrôles qui doivent être comparés avec les interventions ciblées. Dans notre étude, les comparateurs sont représentés par un groupe placebo, un groupe exposé à un autre antipaludique ou un groupe non-exposé.

Le O (« outcome ») : désigne les issues d'intérêt. Nous avons évalué le risque de faible poids à la naissance. Nous n'avons pas évalué la prématurité ou les enfants nés petits pour leur âge parce que très peu d'études ont rapporté ces issues.

Le S (« study design ») : désigne les devis de recherche utilisés. Nous avons retenu les ECRs et les quasi-ECRs. Ces devis ont été utilisés dans notre étude parce qu'ils sont considérés comme le « gold standard » pour évaluer l'efficacité d'un traitement. Bien que le faible poids à la naissance soit une issue indésirable de grossesse, elle est très évaluée dans les ECRs conduits dans le domaine de la malaria comme une mesure d'efficacité des antipaludiques.

4.2.1.2 Critères d'inclusion et d'exclusion

Après avoir défini clairement notre question de recherche, nous avons établi les critères d'admissibilité des études à inclure dans notre méta-analyse (critères d'inclusion et d'exclusion des études)

Ainsi, sont inclus dans notre méta-analyse:

- Tous les essais cliniques randomisés et quasi-randomisés rapportant un groupe exposé aux antipaludiques utilisés pour la prévention de la malaria durant la grossesse et un groupe contrôle (aucune exposition à un antipaludique, placebo ou exposition à un autre type d'antipaludique) ainsi que des données sur le faible poids à la naissance.
- Toutes les études publiées en français ou en anglais et toutes celles qui rapportent une infection à *Plasmodium falciparum*.

Sont exclues de notre méta-analyse :

- Toutes les études cas-témoins, cohortes, transversales, rapport des cas, séries de cas, la littérature grise et toutes des études conduites chez des femmes enceintes ayant un statut V.I.H. positif.

4.2.1.3 Source de données

Après avoir établi les critères d'admissibilité, nous avons systématiquement recherché dans Pubmed, Embase et dans le registre Cochrane des essais cliniques (« Cochrane Central Register of Controlled trials ») , toutes les études pertinentes allant de la période du 1er janvier 1966 au 21 novembre 2014 qui rapportent de l'information sur une exposition aux antipaludiques utilisés pour la prévention de la malaria durant la grossesse et des données sur le faible poids à la naissance en utilisant les mots clés suivants : malaria and low birth weight.

La stratégie complète utilisée pour le moteur de recherche Pubmed est rapportée ci-dessous : ("malaria"[MeSH Terms] OR "malaria"[All Fields]) AND ("infant, low birth weight"[MeSH Terms] OR ("infant"[All Fields] AND "low"[All Fields] AND "birth"[All Fields] AND "weight"[All Fields]) OR "low birth weight infant"[All Fields] OR ("low"[All Fields] AND "birth"[All Fields] AND "weight"[All Fields]) OR "low birth weight"[All Fields])

De plus, des études supplémentaires ont été identifiées à partir de la liste des références des articles préalablement sélectionnés pour notre revue (effet boule de neige).

4.2.1.4 Sélection des études

Toutes les études qui répondent à nos critères d'admissibilité ont été sélectionnées par deux réviseurs indépendants (Flory Tsobo Muanda et Anick Bérard) et tous les désaccords ont été résolus par consensus. Tout le processus de sélection des études a été présenté dans un diagramme de flux (« Flow chart »). Brièvement, 1311 articles ont été identifiés à partir des

bases de données bibliographiques (PubMed, Embase et le registre Cochrane des essais cliniques) et à partir de la liste de référence des articles. Après avoir retiré les doublons, 823 articles ont été évalués et 730 ont été exclus d'emblée après avoir lu leurs résumés et leurs titres. Au final, 93 articles ont été sélectionnés et le texte intégral de chacun de ces articles a été examiné soigneusement pour évaluer leur admissibilité dans notre méta-analyse. Après évaluation, 68 articles ont été exclus pour plusieurs raisons dont la plus observée était l'utilisation d'un devis transversal dans 50% (34 articles) de ces études. En définitive, 25 études ont été incluses dans cette méta-analyse.

4.2.1.5 Extraction des données

Deux réviseurs indépendants (Flory Tsobo Muanda et Anick Bérard) ont participé à l'extraction des données suivantes dans un formulaire standardisé : le nom du premier auteur de l'étude, l'année de publication, le risque de faible poids à la naissance dans le groupe exposé ainsi que dans le groupe contrôle, les taux perte au suivi dans chaque étude, le taux de transmission de la malaria dans la région et le niveau de résistance aux antipaludiques (résistance clinique et moléculaire).

La résistance clinique a été définie par le taux d'échec thérapeutique survenant chez des enfants symptomatiques âgés de 6 mois à 59 mois dans la région à l'étude au jour 14 ou jour 28. Il s'agit de l'instrument d'évaluation de l'efficacité des antipaludiques utilisé au moment de la conduite des ECRs inclus dans notre étude. La résistance moléculaire à la sulfadoxine - pyriméthamine (le traitement standard de la malaria durant la grossesse) a été défini par la prévalence des marqueurs moléculaires de la résistance du plasmodium falciparum (l'espèce la plus sévère de la malaria) à la sulfadoxine-pyriméthamine (dhps 540 E) chez des enfants symptomatiques âgés de 6 mois à 59 mois dans la région à l'étude. Il s'agit, à l'heure actuelle,

de la méthode par excellence pour déterminer et contrôler l'efficacité des antipaludiques. Les risques relatifs ainsi que les intervalles de confiance ont également été extraits de chaque étude. En revanche, si cette mesure d'association n'a été pas rapportée, elle est calculée à l'aide de la méthode de chi carré de Mantel Haenszel.

4.2.1.6 Évaluation du risque de biais dans les études

Le risque de biais dans les essais cliniques inclus dans cette méta-analyse a été évalué à l'aide de l'outil développé par le groupe Cochrane à cet effet (« The Cochrane collaboration tool for risk of bias for assessing risk of bias of RCTs »). Cet outil couvre six domaines de biais qui pourraient survenir en fonction des caractéristiques des ECRs : séquence de génération de la randomisation, la randomisation cachée, l'ECR est conduit à l'aveugle pour les participants ou les investigateurs ; les pertes au suivi sont adressées adéquatement, les objectifs étudiés sont rapportés conformément au protocole initial ; tous les autres problèmes liés à la conduite des ECRs sont adressés adéquatement. Pour chacun des domaines évalués, l'étude est classifiée comme ayant un haut ou un bas risque de biais. Quand les données ne sont pas suffisantes pour conclure, l'étude est classifiée comme ayant un risque de biais incertain. Cinq réviseurs (Mesdames Anick Bérard, Lucie Blais, Sylvie Perreault, Monsieur Fabiano Santos et Mme Odile Sheehy) ayant une grande expérience en épidémiologie et/ou méthodologie (quatre docteurs en épidémiologie/ pharmaco épidémiologie et un Msc en Biostatistique) et trois candidats au doctorat (Flory Tsobo Muanda, Sonia Chabaane et Takoua Boukris) en épidémiologie/pharmaco-épidémiologie ont participé à l'évaluation du risque de biais dans cette étude. Brièvement, quatre binômes ont été formés pour l'évaluation du risque de biais des études incluses. Ainsi, six articles ont été remis à chaque binôme (à l'exception d'un binôme qui a reçu 7 articles) ainsi que l'outil développé par le groupe Cochrane pour évaluer le risque de biais

dans chacune de ces études pendant trois semaines. Chaque article a ainsi été évalué par deux réviseurs indépendants à l'intérieur de chaque binôme. Tous les désaccords ont été résolus par consensus.

4.2.1.7 Analyses statistiques

Nous avons utilisé un modèle à effet aléatoire (« DerSimonian and Laird random effect model ») pour calculer l'estimé regroupé pour la méta-analyse et nous l'avons présenté sous forme d'un graphique appelé « Forest plot » comprenant les études incluses dans la méta-analyse avec leur mesure du risque (RR) et leur intervalle de confiance à 95 %. Le modèle à effet aléatoire a l'avantage de prendre en considération la variance intra et inter-études(284). En effet, ce modèle assume que les études incluses dans une méta-analyse ne proviennent pas d'une population homogène et qu'il faudrait tenir compte des différences potentielles entre ces études dans le calcul de l'estimé regroupé(284). Compte tenu du fait que les ECRs inclus dans notre méta-analyse ont été conduits dans des pays différents d'Afrique (dans des populations différentes) ayant des niveaux de résistance aux antipaludiques également différents, nous avons considéré que modèle à effet aléatoire est le plus approprié pour calculer un effet regroupé dans notre méta-analyse. Nous avons exploré l'hétérogénéité à l'aide du graphique de Galbraith et nous l'avons quantifié en utilisant des mesures statistiques (I^2). Le graphique de Galbraith permet de visualiser la distribution des estimés de chaque étude autour de l'estimé regroupé et de leur intervalle de confiance(285). Il permet ainsi de mettre en évidence toute observation aberrante («outliers») qui témoigne de la présence d'une hétérogénéité. En revanche, pour essayer d'expliquer une éventuelle hétérogénéité entre les études, une stratification des études en fonction du niveau de résistance clinique aux antipaludiques, gravidité et le risque de biais a été

réalisée. Pour évaluer le lien entre le niveau de résistance moléculaire à la sulfadoxine-pyriméthamine et l'efficacité de ce médicament pour réduire le risque de faible poids à la naissance, nous avons restreint nos analyses aux ECRs conduits en Afrique de l'Est où la prévalence des marqueurs de résistance (dhps 540 E) dépasse 50 %. Le biais de publication a été évalué par le graphique en entonnoir (« Funnel plot ») et ajusté par une méthode non paramétrique appelée « Trim and Fill ». Le graphique en entonnoir représente, pour chaque étude, une mesure de la précision (erreur type, « standard error ») en ordonnée par rapport à l'estimé de l'effet des antipaludiques en abscisse(286). En l'absence de biais, les estimés de chaque étude sont distribués de façon homogène et symétrique autour de l'effet regroupé donnant ainsi l'image d'un entonnoir renversé (le nuage de points à la forme d'un entonnoir renversé)(286). En revanche, en cas de biais (survenant généralement si les études de petite taille ne montrant pas d'effet significatif ne sont pas publiées), le nuage de points sera asymétrique. Plus l'asymétrie est importante, plus la suspicion d'un biais de publication est forte(286).

La méthode « trim and fill » consiste à supprimer, de manière itérative, les études entraînant l'asymétrie du graphique en entonnoir jusqu'à ce que le graphique en entonnoir sur les points restants permette d'estimer l'axe de symétrie vrai du graphique, puis à replacer les études omises et à ajouter les points symétriques par rapport à cet axe de symétrie (les études « manquantes »)(287). Cette méthode fournit donc l'estimation du nombre d'essais manquants et d'un effet ajusté en effectuant une méta-analyse incluant les études ajoutées(287).

Les analyses de sensibilité ont été faites en utilisant un modèle à effet fixe (ce modèle assume que toutes les études proviennent d'une population homogène et le poids attribué à chaque étude est fonction de la taille d'échantillon) ainsi qu'en déterminant l'effet de l'exclusion de chaque étude sur l'estimé regroupé(288). Des analyses supplémentaires ont également été réalisées

après exclusion des observations aberrantes (« outliers») identifiées par le graphique de Galbraith.

Une méta-régression a quantifié la différence des estimés issus des ECRs ayant un risque de biais faible comparativement à ceux ayant un risque de biais élevé ou incertain. Il s'agit d'une méthode qui permet d'évaluer simultanément l'impact de plusieurs facteurs qui pourrait expliquer l'hétérogénéité de l'effet du traitement dans une méta-analyse(289). Toutes les analyses ont été réalisées à l'aide du logiciel « Stata version 12.1».

4.2.2 Cinquième étude: “Methodological quality of antimalarial randomized controlled trials during pregnancy and its impact on the risk of low birth weight”. Publié dans le British Journal of Clinical Pharmacology (BJCP) 2016 Sep;82(3):806-13.

4.2.2.1 Critères d'inclusion et d'exclusion

Les critères d'inclusion et d'exclusion rapportés à la section 4.2.1.2 ont été appliqués dans cette étude.

4.2.2.2 Source de données

Les sources de données décrites à la section 4.2.1.3 ont été utilisées dans cette cinquième étude.

4.2.2.3 Sélection des études

Les mêmes critères de sélection des études rapportés à la section 4.2.1.4 ont été appliqués dans cette étude.

4.2.2.4 Évaluation du risque de biais dans les études et extraction des données

L'évaluation du risque de biais dans les études décrites à la section 4.2.1.6 a été utilisée dans cette étude. Ainsi, le risque de biais (faible, élevé ou incertain) en général ou pour chaque

domaine évalué à l'aide de l'outil du groupe Cochrane a été extrait dans un formulaire standardisé pour chaque ECR inclus dans la méta-analyse. Les estimés de l'efficacité des antipaludiques (RR) pour réduire le risque de faible poids à la naissance ainsi que leurs intervalles de confiance à 95 % ont également été extraits de chacune des études incluses dans la méta-analyse.

4.2.2.5 Analyses statistiques

La proportion des ECRs ayant un risque de biais faible, incertain ou élevé, a été rapportée en général et pour chaque domaine évalué à l'aide de l'outil du groupe Cochrane développé à cet effet. Pour examiner l'influence de l'introduction de l'énoncé du CONSORT en 1996 sur la qualité du report des ECRs, la proportion des ECRs ayant un faible risque de biais (en général et pour chaque domaine évalué) publiés avant 1996 a été comparée à celle des ECRs publiés après cette année en utilisant le test exact de Fisher (test unilatéral). Une valeur de $P < 0.05$ a été considérée comme statistiquement significative. L'ensemble des analyses a été effectué avec la version 9.3 SAS (SAS institute Inc, Cary, NC). Pour évaluer l'impact des biais sur l'efficacité des antipaludiques à réduire le risque de faible poids à la naissance, une analyse de sous-groupe et une méta-régression ont été conduites à partir des ECRs contrôlés contre placebo inclus dans notre méta-analyse. Pour chaque domaine évalué par l'outil de Cochrane, nous avons réalisé une méta-analyse (modèle à effet aléatoire) pour chaque sous-groupe classifié comme comprenant des études ayant un risque de biais élevé, faible et un risque de biais incertain. Si les estimés regroupés de l'effet du traitement antipaludique pour réduire le risque de faible poids à la naissance des sous-groupes composés des ECRs classifiés comme ayant un risque de biais élevé ou un risque de biais incertain sont différents de l'estimé regroupé du sous-groupe constitué par les ECRs ayant un risque de biais faible, la différence de risque entre ces

estimés est quantifié à l'aide d'une analyse de méta-régression. Cette méthode est une extension des analyses de sous-groupe qui permet d'évaluer simultanément l'impact de plusieurs facteurs qui pourraient expliquer l'hétérogénéité de l'effet du traitement dans une méta-analyse. Elle est similaire à une régression simple sauf que la méta-régression utilise des données pondérées provenant des essais cliniques (l'ECR est l'unité d'analyse) (289). Ainsi, dans le modèle de méta-régression, la variable dépendante est l'estimé de l'effet du traitement (log RR) extrait de chaque ECR. L'évaluation du risque de biais dans chaque ECR est considérée comme un modificateur potentiel de l'efficacité des antipaludiques pour réduire le risque de faible poids à la naissance et donc a été mis dans le modèle comme une variable indépendante. Étant donné que l'évaluation du risque de biais dans un ECR peut conduire à trois réponses différentes (faible, élevé ou incertain) pour chaque domaine évalué par l'outil de Cochrane, trois variables indicatrices (« dummy variables ») ont été créées et la variable risque de biais faible a constitué le groupe de référence. Les variables risque de biais élevé et risque de biais incertain ont été ainsi incluses dans le modèle comme des variables explicatrices de l'hétérogénéité de l'efficacité des antipaludiques. La période avant l'introduction de l'énoncé du CONSORT, en 1996, a également été incluse dans le modèle parce que c'est un facteur de confusion potentiel de l'association entre le risque de biais et l'efficacité des antipaludiques.

Si les coefficients de régression β_1 (coefficient de régression de la variable risque de biais élevé) et β_2 (le coefficient de régression de la variable risque de biais incertain) sont plus petit que zéro, il y a une surestimation de l'efficacité des antipaludiques dans les ECRs ayant un risque de biais élevé ou un risque de biais incertain comparativement aux ECRs ayant un risque de biais faible. Par contre, si ces coefficients de régression (β_1 ou β_2) sont plus grands que zéro,

l'efficacité des traitements antipaludiques est sous-estimée. Toutes les analyses ont été faites à l'aide du logiciel STATA version 12.1.

Chapitre 5. Résultats -manuscripts

5.1 Use of antibiotics during pregnancy and the risk of spontaneous abortion: a nested case control study

Publié dans CMAJ 2017 May 1 ; 189(17) : E625-E633.

Cet article est inclus dans la présente thèse avec l'autorisation des coauteurs et de l'éditeur.

Contribution :

- Conception, interprétation des résultats et écriture du manuscrit sous la direction du Dr Béard
- Analyse des données sous la direction de Mme Sheehy et du Dr Béard

Use of antibiotics during pregnancy and the risk of spontaneous abortion: a nested case control study

Flory T. Muanda MD^{1,2}, Odile Sheehy MSc²; Anick Bérard PhD^{1, 2*}

¹ Faculty of Pharmacy, University of Montreal, 2900 Edouard Montpetit Montréal (Québec), Canada, H3T 1J4.

² Research Center, CHU Sainte-Justine, 3175, Côte-Sainte-Catherine, Montréal (Québec), Canada, H3T 1C5.

Corresponding author:

Bérard Anick PhD FISPE Professor

Research Chair on Medications, Pregnancy and Lactation

Faculty of Pharmacy

University of Montreal and Director, Research Unit on Medications and Pregnancy

Research Center CHU Ste-Justine

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

Phone: (514) 345-4931 ext.4363

Fax number: (514) 345-4801

Email: anick.berard@umontreal.ca

Funding : This study was supported by the Fonds de la recherche en santé du Québec and the Réseau Québécois de recherche sur l'usage des médicaments

Competing interests: Anick Bérard is a consultant for plaintiffs in litigations involving antidepressants and birth defects. Flory Tsobo Muanda and Odile Sheehy report no conflicts of interest.

Abstract

Background: Although antibiotics are widely used during pregnancy, evidence regarding their fetal safety remains limited. Therefore, we aimed to quantify the association between antibiotics exposure and the risk of SA.

Methods: We conducted a nested case-control study within the Quebec Pregnancy Cohort (1998-2009). Planned abortions and pregnancies exposed to fetotoxic drugs were excluded. SA was defined as having a diagnosis or procedure related to SA before the 20th week of pregnancy. Index date was defined as the calendar date of the SA. Ten controls per case were randomly selected and matched on gestational age and year of pregnancy. Use of antibiotics was defined by filled prescriptions between the 1st day of gestation until index date and was compared to i) non-exposure, and to ii) exposure to penicillins or cephalosporins. We studied type of antibiotics separately using the same comparator groups.

Results: Adjusting for potential confounders, use of azithromycin (aOR 1.65, 95%CI 1.34-2.02, 110 exposed cases), clarithromycin (aOR 2.35, 95%CI 1.90-2.91, 111 exposed cases), metronidazole (aOR 1.70, 95%CI 1.27-2.26; 53 exposed cases), sulphonamides (aOR 2.01, 95%CI 1.36-2.97; 30 exposed cases), tetracyclines (aOR 2.59, 95%CI 1.97-3.41, 67 exposed cases) and quinolones (aOR 2.72, 95%CI 2.27-3.27, 160 exposed cases) were associated with an increased risk of SA. Similar results were found when using penicillins or cephalosporins as comparator group.

Interpretation: After adjusting for maternal infections, macrolides excluding erythromycin as well as quinolones, tetracyclines, sulfonamides and metronidazole use during early pregnancy were associated with an increased risk of SA. Our findings may be of use to policy-makers to update guidelines for the treatment of infections during pregnancy.

Introduction

Though antibiotics are widely used during pregnancy, the fetal safety of macrolides, quinolones, tetracyclines, metronidazole and nitrofurantoin remains a concern. Existing literature on the association between gestational antibiotic use and the risk of spontaneous abortion (SA) provides conflicting results. Four studies using data from teratology information services (TIS) did not find an association between the use of macrolides and SA (1-4). In contrast, a Danish study based on prescription database found an increased risk of SA associated with the use of clarithromycin (5). Three TIS studies failed to show a link between the use of quinolones and the risk of SA (6-8) and an early Medicaid study showed an association with the use of metronidazole (9). However, these previous studies were limited by either small sample sizes, recall or indication bias (1-9). To our knowledge, the risk of SA associated with tetracyclines and nitrofurantoin use has not yet been investigated.

We aimed to quantify the association between exposure to gestational antibiotic classes and types and the risk of SA, taking into account methodological limitations of previous studies

Methods

Study design

We conducted a nested case-control study design using the Quebec Pregnancy Cohort (QPC).

Data source

We used data from the QPC, which is an ongoing population-based cohort with prospective data collection on all pregnancies of women covered by the Quebec Public Prescription Drug Insurance, from January 1998 to December 2009, in the province of Quebec. Information for each pregnancy is obtained from province-wide databases and linked using

unique personal identifiers. The QPC was constructed by identifying all pregnancies in the Régie de l'Assurance Maladie du Québec (RAMQ) and the Quebec hospitalization archives (MedEcho) databases. The first day of the last menstrual period (defined as the first day of gestation, 1DG) was determined using data on gestational age (GA), which was validated by patient charts and ultrasound measures. (10)

Prospective follow-up data were available from 1 year before the 1DG, during pregnancy and until December 2009. The data sources for this study included the medical service database (RAMQ: diagnoses, medical procedures, socio-economic status of women and prescribers), the Quebec's Public Prescription Drug Insurance database (drug name, start date, dosage, and duration), the hospitalization archive database (MedEcho: in-hospital diagnoses and procedures, and GA), and the Quebec Statistics database (ISQ: patient socio-demographic and birth weight). The data sources used as well as the QPC were described in Bérard and Sheehy (11).

Study population

We included women who were between 15 and 45 years of age on the 1DG and continuously insured by the RAMQ drug plan for at least 12 months before and during their pregnancies. We excluded pregnancies with exposure to known teratogenic drugs, (12, 13) and planned abortions. (Figure1). We also included all pregnancies meeting our inclusion criteria in the analyses when a woman had several pregnancies during the study period.

Cases

We defined a case as a pregnancy with a diagnosis or procedure related to SA before the 20th week of gestation (ICD-9 codes 630-634 and ICD-10 codes O01-O03.). We considered only women with clinically detected SA. We defined the index date as the calendar date of the SA.

For each case, we determined the 1DG using the GA based on ultrasound (by subtracting GA from the calendar date of the SA). If the information was missing in the database, we used an algorithm to estimate GA (Appendix 1)

Controls

We selected 10 controls for each case at the index date that were matched on GA (within 3days) per design (definition of nested case-control) and year of pregnancy. We did this because it is admitted that when the prevalence of the study drug exposure is less than 15% among controls (such is the case in our study) the control to case ratio increase to 10 or more to increase statistical power (14). Suissa et al have used such numbers in many studies in similar situations (15, 16). On the basis of a relative power table for nested case control study, if we assumed a prevalence of exposure among controls of 5%, a case control sets fixed to 100, a control case ratio of 10, a relative power of 80% and a type 1 error of 5%, we planned to detect an OR of 1.5(17).

Exposure definition

We defined antibiotic exposure as either having filled at least one prescription for any type of antibiotic between the 1DG and the index date, or as having filled a prescription for an antibiotic before pregnancy but with a duration that overlapped the 1DG.

We considered the following classes of antibiotics defined according to the American Hospital Formulary Service (AHFS) categories: cephalosporins (AHFS, 8:12:06), macrolides (AHFS, 8:12:12), penicillins (AHFS, 8:12:16), sulfonamides (AHFS, 8:12:20), urinary anti-infectives (AHFS 8:36), other antibacterials (AHFS, 8:12:28), tetracyclines (AHFS 8:12.24); quinolones (AHFS 8:12.18) and antiprotozoals (AHFS 8:30:92). We considered the following individual antibiotics: amoxicillin, amoxicillin/potassium clavulanate,

phenoxymethylpenicilline, cephalexin, azithromycin, clarithromycin, ciprofloxacin, norfloxacin, levofloxacin, clindamycin, doxycycline, minocycline, erythromycin, metronidazole and nitrofurantoin.

To take into account the baseline risk of SA in the general population, we defined a non-exposure category as pregnancies with no antibiotic exposure between the 1DG and the index date. To take into account the underlying indication, we used pregnancies with exposure to penicillins as an active comparator group given that it is the most commonly prescribed antimicrobial class during pregnancy with the most robust safety data during this period (18). Further, we also used cephalosporin exposure as an active comparator group given that it is an alternative to penicillins for allergic or intolerant patients to this class of antibiotics with a long history of documented use in pregnancy as well (18).

Covariates

We measured covariates for 3 periods (Table 1 and Appendix 2): (a) as of the first day of gestation (maternal age, area of residence [urban v. rural], receipt of social assistance during pregnancy, education level in years [≤ 12 v. > 12] and marital status [living alone v. cohabiting]; (b) in the year before and during pregnancy until the index date (physician based diagnoses or filled prescriptions of related medications for chronic comorbidities [depression, asthma, diabetes mellitus, chronic hypertension, thyroid disorder, epilepsy, and rheumatoid polyarthritis and systemic lupus erythematosus]; physician-based diagnoses of endometriosis, uterine malformations and maternal infections [urinary tract infection, respiratory tract infection, bacterial vaginosis and sexually transmitted infections]; and use of other anti-infective agents); and (c) in the year before pregnancy (use of health services, and history of planned and spontaneous abortions). Diagnostic and medication codes used to identify covariates are listed

in Appendix 2. To illustrate the structure of confounding with maternal infections, we used a Directed Acyclic Graphs (19) (Appendix 3)

Statistical analysis

We calculated descriptive analyses to summarize the study population characteristics, using t-tests and chi-square tests for continuous and categorical variables. We calculated crude and adjusted odds ratios (ORs) and 95% confidence intervals (CIs) using conditional generalized estimation equation (GEE).

We performed several sensitivity analyses. First, we used antibiotic exposure between the 1DG until 15 days before index date as time-window to make sure that exposure to the study medication preceded the study outcome. Second, to address indication bias, we restricted our analysis to the pregnancies with urinary or respiratory tract infections. Third, we considered only SA that had GA determined on the basis of ultrasound. Fourth, given that many early pregnancy losses are not recognized clinically, we excluded SA occurring at a GA less than 6 completed weeks of gestation. Fifth, considering that we performed 27 hypothesis testing in our study, we adjusted for multiple testing using the Bonferroni correction (20). We assumed that an association between antibiotic classes or types and SA was statistically significant if the p-value was <0.002 (i.e. $0.05/27$).

We considered all analyses significant at P-value $< .05$ (2-tailed). When results were not significant, we performed a Post hoc power analysis. We conducted all analyses with SAS version 9.3.

Ethics approval

This study was approved by the research ethics board of the Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine. The linkage between administrative databases was authorized by the Commission d'accès à l'information du Québec

Results

We identified 182369 pregnancies meeting inclusion criteria; 8702 (4.7 %) ended with a clinically detected SA (Figure 1). The mean GA was 14.1 ± 3.1 weeks (median, 14 weeks). For 1068(12.3%) of the cases, GA was based on ultrasound. Compared with the 87020 matched controls, women with SA were more likely to be older, living alone, having comorbidities, and diagnoses of infections (Table 1).

Classes and types of antibiotics

After adjusting for confounders, use of azithromycin (aOR 1.65, 95%CI 1.34-2.02, 110 exposed cases), clarithromycin (aOR 2.35, 95%CI 1.90-2.91, 111 exposed cases), tetracyclines (aOR 2.59, 95%CI 1.97-3.41, 67 exposed cases), doxycycline (aOR 2.81, 95%CI 1.93-4.10, 36 exposed cases), minocycline (aOR 2.48, 95%CI 1.54-4.00, 21 exposed cases), quinolones (aOR 2.72, 95%CI 2.27-3.27, 160 exposed cases), ciprofloxacin (aOR 2.45, 95%CI 1.98-3.03, 114 exposed cases), norfloxacin (aOR 4.81, 95%CI 2.05-11.26, 8 exposed cases), levofloxacin (aOR 3.28, 95%CI 1.73-6.24, 14 exposed cases), sulphonamides (aOR 2.01, 95%CI 1.36-2.97; 30 exposed cases), and metronidazole (aOR 1.70, 95% CI 1.27-2.26; 53 exposed cases) were associated with an increased risk of SA. Nitrofurantoin and erythromycin exposure were not statistically significantly associated with an increased risk of SA. (aOR 0.70, 95% CI 0.51-0.96; 39 exposed cases; aOR 0.70, 95% CI 0.49-1.01; 29 exposed cases) Similar results were found

when we used penicillins or cephalosporins as the comparator group. (Table 2; Figure 2, Appendix 4 and 5).

Sensitivity analyses

When we looked at the risk of SA in pregnancies exposed to antibiotics between the 1DG until 15 days before index date, our results were similar to the main analysis (Appendix 6 and 7). In a sub-cohort with urinary tract infection, quinolone exposure (aOR 8.73, 95%CI 3.08-24.77; 17 exposed cases) was associated with an increased risk of SA when compared to penicillin use (Appendix 8). Restricting our cohort to pregnancies with respiratory tract infections, we showed that macrolides (aOR 1.89, 95%CI 0.97-3.69; 17 exposed cases) were increasing the risk of SA when compared to penicillin use though it did not reach statistical significance (Post hoc power analysis=52%) (Appendix 9). When we restricted our analysis to SA with GA based on ultrasound, our results were consistent with the main analyses except for quinolones (aOR 0.17, 95%CI 0.01-2.10; 4 exposed cases, Post hoc power analysis=54%, Appendix 10). When we excluded SA occurring before 6 weeks of gestation, our results were also similar to the main analysis (Appendix 11). After adjustment for multiple testing, our results were similar to the main analysis (Appendix 12 and 13)

Interpretation

After adjustment for potential confounders, use of macrolides (excluding erythromycin), quinolones, tetracyclines, sulfonamides and metronidazole during early pregnancy was associated with an increased risk of spontaneous abortion. Nitrofurantoin exposure was not associated with an increased risk of SA. This finding supports its use as an alternative to trimethoprim/sulfamethoxazole for urinary tract infection treatment during pregnancy (21).

The use of azithromycin and clarithromycin were associated with a 65% and more than 2-fold increase in the risk of SA, respectively. These results are consistent with two previous studies showing a 56 % and 2-fold increased risk of SA with clarithromycin exposure (4, 5). Conversely, our findings on azithromycin are different from a TIS study. Discrepancy may be explained by the small sample size in the TIS study (3).

We also found that tetracyclines and quinolones had similar impact on the risk of SA suggesting a class effect. This finding corroborates current guidelines used in obstetrics that does not recommend their use in early pregnancy. (22) In contrast, previous studies failed to show an association. These discrepancies may be explained by a lack of statistical power and a recall bias. (6-8)

Metronidazole exposure was associated with a 70% increased of the risk of SA which was consistent with a Medicaid cohort study that showed a 67% increased risk of SA. (9)

Strengths and limitations

Our study included a large sample size, valid information on filled prescription as well as prospectively and routinely collected data on physician-based diagnoses or procedures related to SA, which limited the potential for detection bias. Other strengths encompass the use of two active comparator groups, adjustment for maternal infections and sensitivity analyses.

The use of nested case control design minimised a selection bias and multiple comparisons adjustments rule out a chance finding

Confounding by infection severity is a potential limitation. Penicillins or cephalosporins have overlapping indications with other antibiotics (quinolones or macrolides) in Quebec. For example beta-lactams are among the first-line treatments for non-complicated urinary tract infection and for the treatment of Community-Acquired Pneumonia (CAP) in patients with

comorbidities (23, 24). Therefore, women receiving penicillins or cephalosporins are not very different from those receiving other antibiotics. Nevertheless, we acknowledge that the main underlying reason for confounding by indication in our study might be differences in the severity of infections. However, we adjusted for several documented proxies for infection severity such as prior exposure to antibiotics; comorbidities; hospital-based diagnosis of maternal infections and prior hospitalizations (25-27). Therefore, we feel confident that a confounding by infection severity cannot fully explain our findings although residual confounding cannot be completely rule out.

Many classes of antibiotics were associated with an increased risk of SA. The presence of unmeasured confounders could be a possible explanation for these results. Indeed, some potential confounders are not available in the QPC such as smoking, folic acid, and alcohol intake, BMI and other dietary factors. However, two active comparators groups were used to attenuate potential differences related to these variables between treatment groups (28). Therefore, unmeasured confounding, if present would not fully explain this finding.

Biological plausibility of the relationship between the use of these drugs and the risk of SA has been reported in the literature. A possible mechanism explaining this effect for clarithromycin involves its proarrhythmic properties through inhibition of a specific cardiac potassium channel that play a role in cardiac rhythm regulation in early embryo (29). Quinolone may act as a DNA gyrase inhibitor as well as a mitotic inhibitor. (30). Tetracycline inhibits the production of proinflammatory cytokines, and matrix metalloproteinases known to play a role in tissue remodeling trophoblast invasion and uterine decidualization (31, 32) and metronidazole may increase the production of reactive intermediates, which may result in DNA damage (33).

Filled prescription in the QPC might not have reflected actual intake. However, it has been validated against maternal reports and showed a high positive and negative predictive value for antibiotics exposure (PPV 86.7% and NPV 92.3%) (34).

Although we performed sub-group analyses, some of them were underpowered given the small number of exposed cases.

We included clinically detected SA. Therefore, if antibiotic exposure were associated with an increased risk of SA that are not clinically detected, our findings are conservative, and thus would underestimate the true risk. However, if there is no association between antibiotic exposure and the risk of SA that are not clinically detected, a non-differential misclassification is likely to occur, and again conservative estimates. GA of SA was not systematically based on ultrasound. Nevertheless, when we restricted our analysis to SA defined with ultrasound, our findings were consistent with our main analyses except for quinolones but the analysis was underpowered.

We considered pregnant women insured by the Prescription Drug Insurance program, therefore, generalizability of results to those insured by private drug insurance could be affected. (35)

Conclusion

Macrolides excluding erythromycin as well as quinolones, tetracyclines, sulfonamides and metronidazole use during pregnancy were associated with an increased risk of SA. However, residual confounding by severity of infection cannot be rule out. Our findings may be of use to policy-makers to update guidelines for the treatment of infections during pregnancy.

References

1. Bar-Oz B, Diav-Citrin O, Shechtman S, Tellem R, Arnon J, Francetic I, et al. Pregnancy outcome after gestational exposure to the new macrolides: a prospective multi-center observational study. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 2008; 141(1):31-4.
2. Bar-Oz B, Weber-Schoendorfer C, Berlin M, Clementi M, Di Gianantonio E, de Vries L, et al. The outcomes of pregnancy in women exposed to the new macrolides in the first trimester: a prospective, multicentre, observational study. *Drug safety*. 2012; 35(7):589-98.
3. Sarkar M, Woodland C, Koren G, Einarson AR. Pregnancy outcome following gestational exposure to azithromycin. *BMC pregnancy and childbirth*. 2006; 6:18.
4. Einarson A, Phillips E, Mawji F, D'Alimonte D, Schick B, Addis A, et al. A prospective controlled multicentre study of clarithromycin in pregnancy. *American journal of perinatology*. 1998; 15(9):523-5.
5. Andersen JT, Petersen M, Jimenez-Solem E, Broedbaek K, Andersen NL, Torp-Pedersen C, et al. Clarithromycin in early pregnancy and the risk of miscarriage and malformation: a register based nationwide cohort study. *PloS one*. 2013; 8(1):e53327.
6. Loebstein R, Addis A, Ho E, Andreou R, Sage S, Donnenfeld AE, et al. Pregnancy outcome following gestational exposure to fluoroquinolones: a multicenter prospective controlled study. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 1998; 42(6):1336-9.
7. Padberg S, Wacker E, Meister R, Panse M, Weber-Schoendorfer C, Oppermann M, et al. Observational cohort study of pregnancy outcome after first-trimester exposure to fluoroquinolones. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2014; 58(8):4392-8.

8. Schaefer C, Amoura-Elefant E, Vial T, Ornoy A, Garbis H, Robert E, et al. Pregnancy outcome after prenatal quinolone exposure. Evaluation of a case registry of the European Network of Teratology Information Services (ENTIS). *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 1996; 69(2):83-9.
9. Rosa FW, Baum C, Shaw M. Pregnancy outcomes after first-trimester vaginitis drug therapy. *Obstetrics and gynecology*. 1987; 69(5):751-5.
10. Vilain A, Otis S, Forget A, Blais L. Agreement between administrative databases and medical charts for pregnancy-related variables among asthmatic women. *Pharmacoepidemiology and drug safety*. 2008; 17(4):345-53.
11. Berard A, Sheehy O. The Quebec Pregnancy Cohort--prevalence of medication use during gestation and pregnancy outcomes. *PloS one*. 2014; 9(4):e93870.
12. Kulaga S, Zargarzadeh AH, Berard A. Prescriptions filled during pregnancy for drugs with the potential of fetal harm. *BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2009; 116(13):1788-95.
13. Koren G, Pastuszak A, Ito S. Drugs in pregnancy. *The New England journal of medicine*. 1998; 338(16):1128-37.
14. Hennessy S, Bilker WB, Berlin JA, Strom BL. Factors influencing the optimal control-to-case ratio in matched case-control studies. *American journal of epidemiology*. 1999; 149(2):195-7.
15. Spitzer WO, Suissa S, Ernst P, Horwitz RI, Habbick B, Cockcroft D, et al. The use of beta-agonists and the risk of death and near death from asthma. *The New England journal of medicine*. 1992; 326(8):501-6.

16. Suissa S, Hemmelgarn B, Spitzer WO, Brophy J, Collet JP, Cote R et al. The Saskatchewan oral contraceptive cohort study of oral contraceptive use and cardiovascular risks. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 1993; 2: 33–49. .
17. Pang D. A relative power table for nested matched case-control studies. *Occupational and environmental medicine*. 1999; 56(1):67-9.
18. Lamont HF, Blogg HJ, Lamont RF. Safety of antimicrobial treatment during pregnancy: a current review of resistance, immunomodulation and teratogenicity. *Expert opinion on drug safety*. 2014; 13(12):1569-81.
19. Greenland S, Pearl J, Robins JM. Causal diagrams for epidemiologic research. *Epidemiology (Cambridge, Mass)*. 1999; 10(1):37-48.
20. Gordi T, Khamis H. Simple solution to a common statistical problem: interpreting multiple tests. *Clinical therapeutics*. 2004; 26(5):780-6.
21. Macejko AM, Schaeffer AJ. Asymptomatic bacteriuria and symptomatic urinary tract infections during pregnancy. *The Urologic clinics of North America*. 2007; 34(1):35-42.
22. Lynch CM, Sinnott JT, Holt DA, Herold AH. Use of antibiotics during pregnancy. *American family physician*. 1991;43(4):1365-8.
23. Pneumonie acquise en communauté chez l'adulte. Conseil du Médicament. Québec, Octobre 2009. <https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/CDM/UsageOptimal/Guides-serieI/CdM-Antibio1-Pneumonie-Adulte-fr.pdf>. Accessed 01 December 2016.
24. Infections urinaires chez l'adulte. Conseil du médicament. Québec, Octobre 2009. <https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/CDM/UsageOptimal/Guides-serieI/CdM-Antibio1-InfectionsUrinaires-Adultes-fr.pdf>. Accessed 01 december 2016.

25. Hillier S, Roberts Z, Dunstan F, Butler C, Howard A, Palmer S. Prior antibiotics and risk of antibiotic-resistant community-acquired urinary tract infection: a case-control study. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2007;60(1):92-9.
26. Mazzulli T. Diagnosis and management of simple and complicated urinary tract infections (UTIs). *The Canadian journal of urology*. 2012; 19 Suppl 1:42-8.
27. Hertz FB, Schonning K, Rasmussen SC, Littauer P, Knudsen JD, Lobner-Olesen A, et al. Epidemiological factors associated with ESBL- and non ESBL-producing *E. coli* causing urinary tract infection in general practice. *Infectious diseases (London, England)*. 2016; 48(3):241-5.
28. Schneeweiss S. Sensitivity analysis and external adjustment for unmeasured confounders in epidemiologic database studies of therapeutics. *Pharmacoepidemiology and drug safety*. 2006; 15(5):291-303.
29. Kallen BA, Otterblad Olausson P, Danielsson BR. Is erythromycin therapy teratogenic in humans? *Reproductive toxicology (Elmsford, NY)*. 2005; 20(2):209-14.
30. Aboubakr M, Elbadawy M, Soliman A, El-Hewaity M. Embryotoxic and teratogenic effects of norfloxacin in pregnant female albino rats. *Advances in pharmacological sciences*. 2014; 2014:924706.
31. Shlopov BV, Stuart JM, Gumanovskaya ML, Hasty KA. Regulation of cartilage collagenase by doxycycline. *The Journal of rheumatology*. 2001; 28(4):835-42.
32. Moutier R, Tchang F, Caucheteux SM, Kanellopoulos-Langevin C. Placental anomalies and fetal loss in mice, after administration of doxycycline in food for tet-system activation. *Transgenic research*. 2003; 12(3):369-73.

33. Mudry MD, Martinez-Flores I, Palermo AM, Carballo MA, Egozcue J, Garcia Caldes M. Embryo lethality induced by metronidazole (MTZ) in *Rattus norvegicus*. *Teratogenesis, carcinogenesis, and mutagenesis*. 2001; 21(3):197-205.
34. Jobin-Gervais K, Sheehy O, Berard A. Can we rely on pharmacy claims databases to ascertain maternal use of medications during pregnancy? *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2013; 22:155.
35. Berard A, Lacasse A. Validity of perinatal pharmacoepidemiologic studies using data from the RAMQ administrative database. *The Canadian journal of clinical pharmacology = Journal canadien de pharmacologie clinique*. 2009; 16(2):e360-9.

Contributors:

Flory Tsobo Muanda and Anick Bérard designed the study and drafted the manuscript. Anick Bérard acquired the data and supervised the study; she had full access to all of the data and takes responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis. Flory Tsobo Muanda, Odile Sheehy and Anick Bérard analyzed and interpreted the data. Odile Sheehy and Anick Bérard provided administrative, Technical and material support. Flory Tsobo Muanda performed the statistical analyses. All of the authors critically revised the manuscript for important intellectual content and approved the final version submitted for publication.

Acknowledgments

Flory Tsobo Muanda is the recipient of the Sainte-Justine Hospital Foundation and the Foundation of Stars scholarship and Faculty of Pharmacy of the University of Montreal) and is scholarship holder of the Canadian Network for Advanced Interdisciplinary Methods for comparative effectiveness research' (CAN-AIM). Anick Bérard is 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

Figure 1. Study population

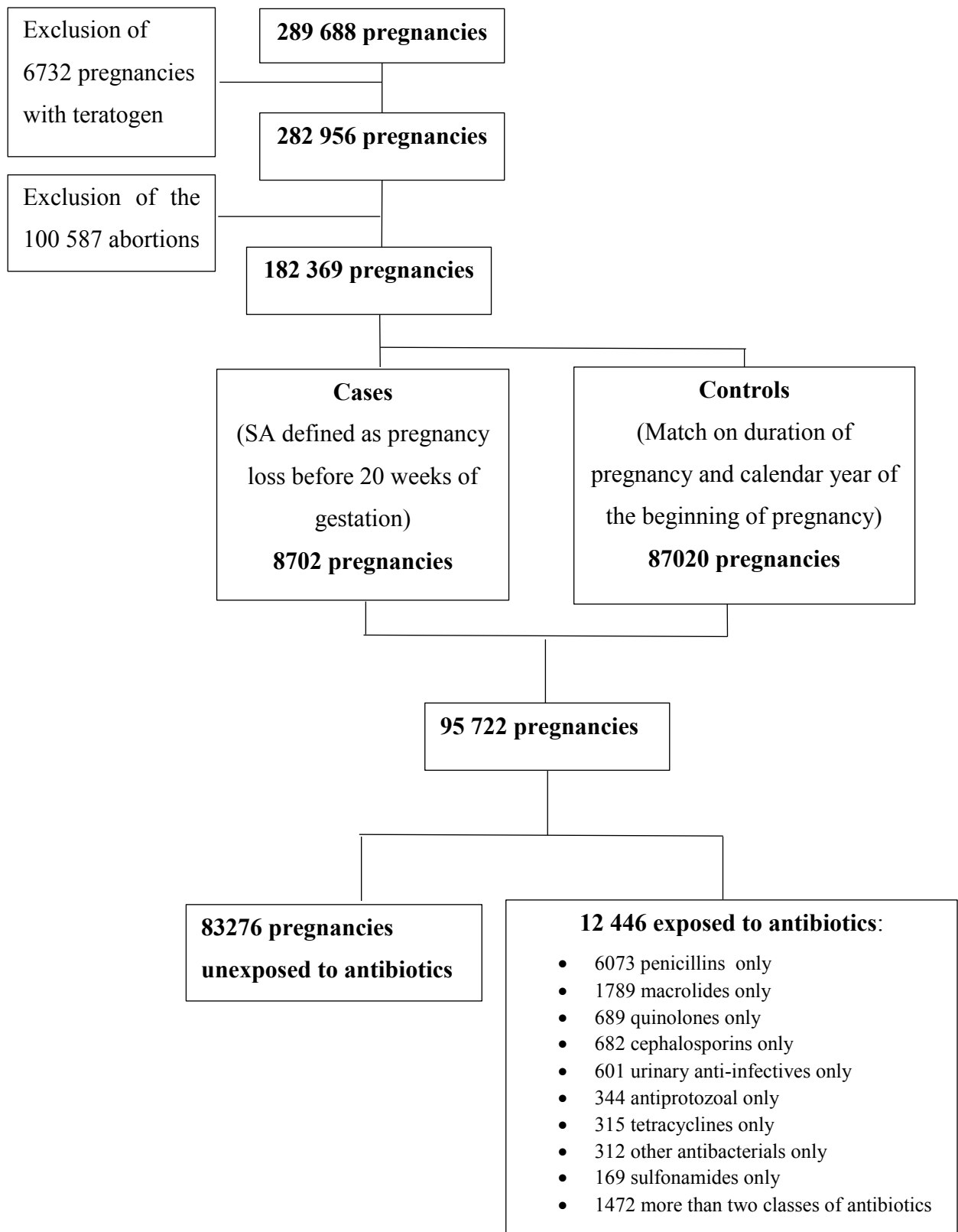
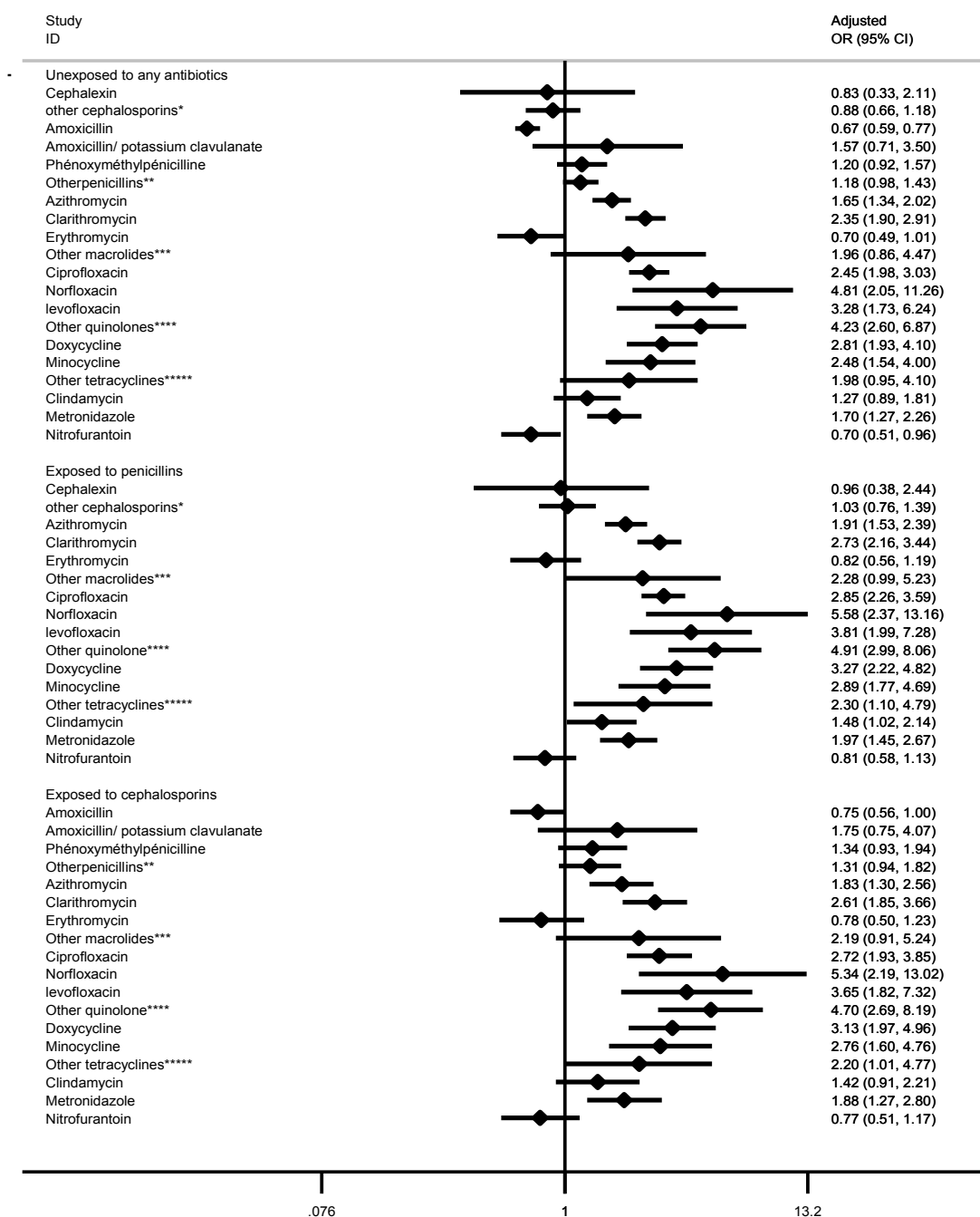


Figure 2. Risk of SA associated with the use of individual antibiotics during pregnancy (three comparator groups: unexposed to any antibiotics, exposed to penicillins, exposed to cephalosporins), odd ratio (95 % CI) ++



Note: CI, confidence interval; OR, odds ratio; *reference: penicillins, ** reference: cephalosporins.

⁺⁺Adjusted for the following variables: maternal age on the 1DG, maternal marital status (living alone or cohabiting), receipt of social assistance during pregnancy, education level in years (≤ 12 or >12), and area of residence on the 1DG (urban or rural); maternal chronic co-morbidities assessed using physician-based diagnoses or filled prescriptions of related medications in the year before and during pregnancy until index date (chronic hypertension, depression, diabetes mellitus , asthma, epilepsy, uterine malformations, polyarthritis rheumatoid and systemic lupus erythematosus, thyroid disorders ; Maternal infections assessed using physician-based diagnoses in the year before and during pregnancy until index date (urinary tract infection, respiratory tract infection, bacterial vaginosis, and sexually transmitted diseases); Other anti-infective agents assessed also in the year before and during pregnancy until index date; Use of health services in the year before pregnancy; and history of planned or spontaneous abortion.

*include cefixime, cefuroxime, cefaclor and cefprozil.

** include pivampicillin, ampicillin and cloxacillin sodium.

*** include spiramycin and telithromycin.

**** include moxifloxacin and ofloxacin

***** include tetracycline and demethylchlortetracycline

Table 1. Characteristics of study population

Characteristics	Cases (n=8702)	Controls (n=87020)	P value†
Gestational age at index date			
(weeks); mean (SD)	14.1±3.1	14.1±3.1	0.9
As of first day of gestation			
Maternal age (years), mean (SD)	28.7± 6.3	27.8± 5.5	<0.001
18-34	6732(77.3)	73947(84.9)	<0.001
< 18	145 (1.6)	1410 (1.6)	0.7
>34	1825 (20.9)	11663 (13.4)	<0.001
Urban residence	7237 (83.1)	71754(82.4)	0.09
Recipient of social assistance	2337 (26.8)	22390(25.7)	0.02
Education (≤12 years)	3773 (43.3)	37309(42.8)	0.4
Living alone	1554 (17.8)	13557(15.5)	<0.001
In the year before and during pregnancy until index date‡ No.%^a			
Chronic comorbidity or maternal infection			
Depression ^b	1806 (20.7)	12508 (14.3)	<0.001
Asthma ^b	1418(16.3)	11319(13.0)	<0.001
Diabetes mellitus ^b	176 (2.0)	1625(1.8)	0.3
Chronic hypertension ^b	228(2.6)	1946(2.2)	0.02
Thyroid disorders ^b	348(4.0)	3216 (3.7)	0.2
Urinary tract infection ^c	1158(13.3)	9702(11.1)	<0.001
Respiratory tract infection ^c	2847 (32.7)	24857 (28.5)	<0.001
Sexually transmitted diseases ^c	357(4.1)	3289 (3.7)	0.1
Endometriosis ^c	106 (1.2)	558 (0.6)	<0.001
Bacterial vaginosis ^c	884(10.1)	7311 (8.4)	<0.001
Epilepsy ^b	204 (2.3)	1130 (1.3)	<0.001
Polyarthritis rheumatoid and Systemic			
lupus erythematosus ^b	2 (<0.1)	43 (<0.1)	0.3
Uterine malformations ^c	6 (<0.1)	25 (<0.1)	0.06
Medications			
Other anti-infectives ^d	860 (9.8)	7056 (8.1)	<0.001

Table 1 continued

In the year before pregnancy			
Health care utilization No. % ^a			
Inpatient or emergency visit	3285 (37.7)	29030 (33.3)	<0.001
No. of visits to physicians			
0	2289 (26.3)	25956 (29.8)	<0.001
1-2	1728 (19.8)	18936 (21.7)	<0.001
≥3	4685 (53.8)	42128 (48.4)	<0.001
Medications			
Antibiotics use	3560 (40.9)	31576 (36.2)	<0.001
Other drugs excluding anti-infectives			
0	2216 (25.4)	25730 (29.5)	<0.001
1-2	1720 (19.7)	18107 (20.8)	0.02
≥3	4766 (54.7)	43183 (49.6)	<0.001
Obstetrics complications			
History of prior SA	135 (1.5)	856 (0.9)	<0.001
History of prior abortion	562 (6.4)	3645 (4.1)	<0.001
During pregnancy No. %^a			
Antibiotics use	1428 (16.4)	11018 (12.6)	<0.001
Cephalosporins ^e	60 (0.69)	622 (0.71)	
Penicillins ^e	500 (5.75)	5573 (6.40)	
Macrolides ^e	264 (3.03)	1525 (1.75)	
Quinolones ^e	160 (1.84)	529 (0.61)	
Sulfonamides ^e	30 (0.34)	139 (0.16)	
Tetracyclines ^e	67 (0.77)	248 (0.28)	
Other antibacterials ^e	34 (0.39)	278 (0.32)	
Antiprotozoals ^e	53 (0.61)	291 (0.33)	
Urinary anti-infectives ^e	39 (0.45)	562 (0.65)	
Combined use of ≥ 2 classes of antibiotics ^f	221 (2.54)	1251 (1.44)	<.0001

Note: SD = standard deviation ; †p value calculated to compared cases of miscarriages and controls using Pearson χ^2 test for categorical variables and a T test for continuous variables ; ‡ Index date = date of spontaneous abortion for cases and corresponding date for matched controls.

^aUnless otherwise stated, ^b based on ICD-9 or ICD-10 codes or prescription filled for chronic diseases (hypertension, diabetes, asthma, depression...).

^c based on ICD-9 or ICD-10 codes for urinary tract infections, respiratory tract infections, bacterial vaginosis, endometriosis, sexually transmitted disease and uterine malformations,

^d includes pregnancy who had any prescription of anti-infective other than antibiotics (antituberculosis drugs, antifungals, antivirals, antimalarial, highly active antiretroviral therapy, anthelmintic, amebicides..).

^e includes pregnancies having filled a prescription for at least one dose of only this class of antibiotics between the start of pregnancy and the index date

^f Include pregnancies exposed filling a prescription for at least one dose of two or more different classes of antibiotics between the start of pregnancy and the index date.

Table 2 Risk of spontaneous abortion associated with the use of antibiotics during pregnancy, by drug class and types.

No. (%) of	spontaneous abortions <i>n</i> = 8702	Crude OR (95 % CI)	Adjusted OR* (95 % CI)
Drug exposure: class/type			
No antibiotic use (ref)	7274 (83.6)	1.00	1.00
Cephalosporins	60 (0.7)	1.01 (0.78–1.31)	0.90 (0.69–1.18)
Cephalexin	9 (0.1)	1.13 (0.60–2.10)	0.83 (0.33–2.11)
Other cephalosporins	48 (0.6)	0.97 (0.72–1.29)	0.88 (0.66–1.18)
≥ 2 drugs in class	3 (0.03)	1.93 (0.58–6.45)	1.87 (0.57–6.19)
Macrolides	264 (3.0)	1.78 (1.56–2.03)	1.61 (1.41–1.85)
Azithromycin	110 (1.3)	1.76 (1.44–2.14)	1.65 (1.34–2.02)
Clarithromycin	111 (1.3)	2.66 (2.16–3.27)	2.35 (1.90–2.91)
Erythromycin	29 (0.3)	0.76 (0.53–1.10)	0.70 (0.49–1.01)
Other macrolides	7 (0.1)	2.30 (1.02–5.14)	1.96 (0.86–4.47)
≥ 2 drugs in class	7 (0.1)	2.30 (1.03–5.15)	1.89 (0.85–4.23)
Penicillins	500 (5.7)	0.94 (0.86–1.03)	0.86 (0.78–0.95)
Amoxicillin	257 (3.0)	0.75 (0.66–0.85)	0.67 (0.59–0.77)
Amoxicillin–potassium clavulanate	7 (0.1)	1.99 (0.90–4.43)	1.57 (0.71–3.50)
Phenoxymethylpenicillin (penicillin V)	74 (0.9)	1.33 (1.05–1.67)	1.20 (0.92–1.57)
Other penicillins	117 (1.3)	1.22 (1.01–1.47)	1.18 (0.98–1.43)
≥ 2 drugs in class	45 (0.5)	1.44 (1.06–1.95)	1.33 (0.98–1.81)
Quinolones	160 (1.8)	3.07 (2.57–3.65)	2.72 (2.27–3.27)
Ciprofloxacin	114 (1.3)	2.74 (2.23–3.37)	2.45 (1.98–3.03)
Norfloxacin	8 (0.1)	5.32 (2.30–12.27)	4.81 (2.05–11.26)
Levofloxacin	14 (0.2)	3.90 (2.12–7.16)	3.28 (1.73–6.24)
Other quinolone	23 (0.3)	4.88 (2.99–7.96)	4.23 (2.60–6.87)
≥ 2 drugs in class	1 (0.01)	1.29 (0.17–9.92)	0.92 (0.11–7.90)
Sulfonamides†	30 (0.3)	2.20 (1.49–3.24)	2.01 (1.36–2.97)
Tetracyclines	67 (0.8)	2.75 (2.11–3.60)	2.59 (1.97–3.41)
Doxycycline	36 (0.4)	3.12 (2.16–4.51)	2.81 (1.93–4.10)
Minocycline	21 (0.2)	2.47 (1.54–3.94)	2.48 (1.54–4.00)
Other tetracyclines	9 (0.1)	2.10 (1.04–4.24)	1.98 (0.95–4.10)
≥ 2 drugs in class	1 (0.01)	NA	NA
Other antibacterials	34 (0.4)	1.26 (0.89–1.65)	1.25 (0.88–1.79)
Clindamycin	34 (0.4)	1.29 (0.90–1.83)	1.27 (0.89–1.81)
Antiprotozoals			
Metronidazole	53 (0.6)	1.86 (1.40–2.48)	1.70 (1.27–2.26)
Urinary anti-infectives	39 (0.4)	0.73 (0.53–1.00)	0.69 (0.50–0.95)
Nitrofurantoin	39 (0.4)	0.73 (0.53–1.00)	0.70 (0.51–0.96)
≥ 2 classes of antibiotics	221 (2.5)	1.82 (1.58–2.09)	1.54 (1.33–1.78)

Note: CI = confidence interval, NA = not applicable, OR = odds ratio, ref = reference category.
*Adjusted for variables (a) on first day of gestation (maternal age, area of residence [urban v. rural], receipt of social assistance during pregnancy, education level in years [≤ 12 v. > 12] and marital status [living alone v. cohabiting]); (b) in the year before and during pregnancy until the index date (physician-based diagnoses or filled prescriptions of related medications for maternal chronic comorbidities [depression, asthma, diabetes mellitus, chronic hypertension, thyroid disorder, epilepsy, endometriosis, uterine malformation, and rheumatoid polyarthritis and systemic lupus erythematosus]; physician-based diagnoses of maternal infections [urinary tract infection, respiratory tract infection, bacterial vaginosis and sexually transmitted infections]; and use of other anti-infective agents); and (c) and in the year before pregnancy (use of health services, and history of planned and spontaneous abortions). †Analysis considered only sulfonamides class, not individual types of sulfonamides.

5.2 Use of trimethoprim–sulfamethoxazole during pregnancy and risk of spontaneous abortion: a nested case control study

Publié dans le British Journal of Clinical Pharmacology (BJCP). 2018 Feb 8. doi: 10.1111/bcp.13542. [Epub ahead of print].

Cet article est inclus dans la présente thèse avec l'autorisation des coauteurs et de l'éditeur.

Contribution

- Conception, interprétation des résultats et écriture du manuscrit sous la direction du Dr Bérard
- Analyse des données sous la direction de Mme Sheehy et du Dr Bérard

TITLE

Use of trimethoprim–sulfamethoxazole during pregnancy and risk of spontaneous abortion: a nested case control study

RUNNING HEAD

Prescribing trimethoprim–sulfamethoxazole during pregnancy: should we worry?

AUTHORS

Flory T. Muanda MD^{1,2}, Odile Sheehy MSc²Anick Bérard PhD^{1, 2*}

Affiliations

1 Faculty of Pharmacy, University of Montreal, 2900 Edouard Montpetit

Montréal (Québec), Canada, H3T 1J4.

2 Research Center, CHU Sainte-Justine, 3175, Côte-Sainte-Catherine, Montréal (Québec), Canada, H3T 1C5.

Competing interests

Anick Bérard is a consultant for plaintiffs in litigations involving antidepressants and birth defects. Flory Tsoho Muanda and Odile Sheehy report no conflicts of interest.

Funding sources

This work was supported by the Réseau Québécois de recherche sur l'usage des médicaments. Flory Tsobo Muanda is the recipient of the Sainte-Justine Hospital Foundation and the Foundation of Stars scholarship from the Faculty of Pharmacy of the University of Montreal and is scholarship holder of the Canadian Network for Advanced Interdisciplinary Methods for comparative effectiveness research (CAN-AIM). Anick Bérard is 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. The funding body had no involvement in the data collection or analysis, the preparation of the manuscript, or the decision to submit the paper for publication.

Corresponding author

Anick Bérard PhD FISPE Professor

Research Chair on Medications, Pregnancy and Lactation

Faculty of Pharmacy

University of Montreal and Director, Research Unit on Medications and Pregnancy

Research Center CHU Ste-Justine

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

Phone: (514) 345-4931 ext.4363, Fax number: (514) 345-4801

Email: anick.berard@umontreal.ca

Key words

Spontaneous abortion, protopathic bias, indication bias, pregnancy, trimethoprim–sulfamethoxazole.

Text word count: 2893

Number of tables: 2

Number of figure: 1

Author's contributions:

All authors conceived and designed this study. Data were acquired by AB. Statistical analyses were carried out by FTM under the supervision of OS and AB and all authors interpreted the data. The manuscript was drafted by FTM and all authors were involved in the critical revision and approval of the final manuscript

Abstract

Aims: Data available on the fetal safety of trimethoprim–sulfamethoxazole exposure during pregnancy remains scarce and inconclusive. A previous study assessing the link between use TMP-SMX exposure during pregnancy and the risk of spontaneous abortion (SA) did not control for protopathic bias and indication bias.

Methods : We conducted a nested control study (n= 77 429 pregnancies including 7039 cases of SA and 70 390 controls) within the Quebec Pregnancy Cohort. For each case of SA, we selected 10 controls at the index date that were matched on gestational age and year of pregnancy. TMP-SMX exposure was defined as either having filled at least one prescription between the first day of gestation (1DG) and the index date, or as having filled a prescription before pregnancy but with a duration overlapping the 1DG (102 pregnancies exposed to TMP-SMX including 25 cases of SA and 77 controls).

Results: Adjusting for potential confounders, TMP-SMX exposure was associated with an increased risk of SA (AOR 2.94, 95% CI 1.89–4.57, 25 exposed cases). Similar results were found after controlling for indication bias and protopathic bias.

Conclusion:

Given that this drug is widely use in HIV patients to prevent opportunistic infections and malaria, there is an urgent need to identify potential data sources in Africa for analysis of early pregnancy exposure to TMP-SMX

What is known about this subject?

- Data available on the fetal safety of TMP-SMX exposure during pregnancy remains scarce and inconclusive.
- To date, only one study evaluated the association between the use TMP-SMX during pregnancy and the risk of spontaneous abortion (SA) as primary outcome in Denmark
- Findings from this research should be interpreted with caution given that indication bias and protopathic bias could not be ruled out

What's this study add?

- TMP-SMX exposure was associated with an increased risk of SA
- Similar results were found even after controlling for indication bias and protopathic bias.
- Given that TMP-SMX is also widely use to prevent opportunistic infections in HIV patients and malaria during pregnancy, there is an urgent need to replicate this finding in regions where these diseases are prevalent

Introduction

Trimethoprim–sulfamethoxazole (TMP-SMX) is a combination of antibiotics prescribed to treat a vast range of infections including urinary and lower respiratory tract infections (1). In HIV- related areas, it has been shown to be effective at preventing opportunistic infections such as Pneumocystis Pneumonia (1). Despite evidence regarding potential associations between folate deficiencies and neural tube defects and other congenital anomalies (2), guidelines related to the use of TMP-SMX among pregnant HIV-infected women remains controversial.

The World Health Organization (WHO) recommends the use of TMP-SMX for prophylaxis against opportunistic infections at any stage of pregnancy in eligible women living with HIV. (3)

Conversely, guidelines for the management of Pneumocystis Pneumonia in women in their first trimester in USA recommends the use of TMP-SMX for the treatment of this opportunistic infection because of its considerable benefit, however given theoretical concerns about possible teratogenicity associated with first-trimester TMP-SMX exposure, it suggests that for prophylaxis, health care providers should consider using alternative regimens as aerosolized pentamidine or oral atovaquone during this period. (4)

Current evidence suggests that daily TMP-SMX use in pregnancy may be as effective as intermittent preventive therapy with three doses of sulfadoxine-pyrimethamine (SP-IPTp) which is the cornerstone for malaria control in pregnancy. Indeed, several studies have showed that the two drugs had a similar risk of preterm birth, stillbirth, neonatal death and spontaneous abortions in infected HIV pregnant women (5-7). Another study has reported that

daily TMP-SMX use was associated with reduced malaria parasitemia and anemia compared with SP-IPTp in infected HIV pregnant women (8). This reduction was even greater when TMP-SMX was added to another effective antimalarial (8, 9).

Recent data also suggest that this drug can be used for malaria prophylaxis in children and non-pregnant HIV-infected and several trials are ongoing on malaria prevention during pregnancy (1).

In Canada, TMP-SMX is among the first-line treatment of uncomplicated urinary tract infection (UTI) which occurs usually in women of childbearing age (10).

Data available on the fetal safety of TMP-SMX exposure during pregnancy remains scarce and inconclusive. To date, a median number of 39 women (interquartile range (IQR): 11-265 women, range: 5-7595 women) with evidence of in utero exposure to TMP-SMX in the first trimester of pregnancy have been reported in nine studies in the literature (11-19). The main indication of use of TMP-SMX was urinary tract infection for most of them. (99.6%). All the studies were conducted in western countries and the majority were of poor quality (2).

Of the 10 studies reported in the literature, only one study evaluated the association between the use TMP-SMX during pregnancy (265 exposed pregnancies in the first trimester) and the risk of spontaneous abortion (SA) as primary outcome in Denmark. Their finding suggested a two- fold increased risk of SA (adjusted Hazard Ratio, 2. 04; 95% CI, 1. 43-2. 91), however a confounding by indication bias and protopathic bias could not be ruled out (13).

Therefore, we aimed to look at the link between TMP-SMX exposure during pregnancy and the risk of SA controlling for indication bias and protopathic bias.

Material and Methods

Setting

Within the Quebec pregnancy Cohort (QPC) (20) we conducted a nested case control study.

The QPC is an ongoing population-based cohort with prospective data collection on all pregnancies of women covered by the Quebec Public Prescription Drug Insurance, from January 1998 to December 2009, in the province of Quebec, Canada. Indeed, this cohort includes information on all prescription a pregnant woman covered by the Quebec Public Prescription Drug Insurance received during her pregnancy and one year before this period.

The QPC is built by linking four administrative databases: RAMQ (medical and pharmaceutical data), Med-Echo (hospitalizations), ISQ (births/deaths), and MELS (Ministry of Education data) using unique personal identifiers (20). For each pregnancy, information was obtained from province-wide databases and linked using unique personal identifiers. The first day of the last menstrual period (first day of gestation: 1DG) was defined using data on gestational age, which was validated by patients charts and ultrasound measures.

Women who were 15-45 years old on the first day of gestation (1DG) and continuously covered by the RAMQ drug plan for at least 12 months before and during their pregnancies were included. We excluded pregnancies with exposure to a known teratogen and planned abortion (21, 22). Pregnancies with multiple exposure to antibiotics or pregnancies exposed to antibiotics other than TMP-SMX or penicillins as well as pregnancies exposed to other anti-infectives within the time window of interest were also excluded.

Outcome

Pregnant women who were 15-45 years old on the first day of gestation (1DG) and continuously covered by the RAMQ drug plan for at least 12 months before and during their

pregnancies were included in our cohort. The 1DG was the cohort entry

Within this cohort, we identified each case of SA defined as a pregnancy with a diagnosis or procedure related to SA before the 20th week of gestation. (ICD-9 codes 630-634 and ICD-10 codes O01-O03.)

Using a nested case control approach, we randomly selected control among pregnancies who did not have a spontaneous abortion at the index date (i.e. the calendar date of each SA).

Therefore, we selected 10 controls for each case of SA at the index date (calendar date of SA) and matched them by gestational age and year of pregnancy. Given that Gestational age is a known risk factor for SA, matching on this variable at the time of the event allows a control to have similar risk of having SA with a case with regard to the duration of gestation.

Given that a woman in early pregnancy can have a SA that can be mistaken with a monthly bleeding, we considered SA that occurred only between the 6th and 19th weeks of gestation to minimise a misclassification of the outcome.

TMP-SMX exposure

We defined exposure to TMP-SMX as either having filled at least one prescription between the 1DG and the index date, or as having filled a prescription for TMP-SMX before pregnancy but with a duration that overlapped the first date of gestation. We hypothesised that a pregnant woman who received a prescription of TMP-SMX between the 1DG and the index date (i.e the calendar date of SA) would have taken at least one pill of this antibiotic. In addition, a study comparing the concordance between filling prescriptions in QPC and maternal reports showed that the positive predictive value (PPV) and negative predictive value (NPV) of antibiotics prescription in the QPC were high (PPV = 86.7%, 95% CI, (69.5%-100%) and NPV = 92.3%, 95% CI, (86.4% -98.2%), respectively)(23).

We used two comparator groups: (1) an active treatment comparator group defined as pregnancies with exposure to penicillins (amoxicillin, phenoxymethyl penicillin, Amoxicillin–potassium clavulanate, ivampicillin, ampicillin and cloxacillin sodium) (2) A non-exposure category defined as pregnancies with no exposure to antibiotics during the time window of interest.

Covariates

We assessed potential confounders for three periods (1) on the 1DG : socio-demographic variables; (2) In the year before and during pregnancy until index date using physician-based diagnoses or filled prescriptions of related : maternal chronic co-morbidities (depression, asthma, diabetes mellitus, chronic hypertension, thyroid disorder, epilepsy, endometriosis, and rheumatoid polyarthritis and systemic lupus erythematosus; maternal infections (urinary tract infection, respiratory tract infection, bacterial vaginosis and sexually transmitted infections) (3) in the year before pregnancy : healthcare utilization and history of planned and spontaneous abortion.

Statistical analysis

We calculated crude and adjusted odds ratios (ORs) and 95% confidence intervals (CIs) using conditional generalized estimation equation (GEE) to take into account the within subject correlation. (correlation between risk sets). We also conducted several sensitivity analyses. (1) to account for protopathic bias, we used TMP-SMX exposure between the 1DG until 15 days before index date. (2) to control for indication bias (urinary tract infection is the main indication of use of TMP-SMX in Quebec (24)), we restricted our analysis to a cohort of pregnancies with UTI (defined as pregnancies with at least one diagnosis of UTI from the beginning of the pregnancy until index date). (3) we assumed that risk sets were independent

and performed a conditional regression analysis. (4) Given that we adjusted for many covariates that might be highly correlated, we assessed the association between TMP-SMX and an increased risk of SA adjusting only for well established risk factors that included maternal age(25-27), history of previous SA(27, 28) and endometriosis (a proxy of infertility)(27, 29-33), (5) to ensure that maternal chronic co-morbidities were not mediators lying on the causal pathway between prescription of TMP-SMX and SA, we conducted a sensitivity analysis where maternal comorbidities were assessed up to the beginning of pregnancy.

Results

We included 165009 pregnancies meeting inclusion criteria in our study, 7039 (4.2%) of whom had a clinically detected SA. The mean gestational age at the index date was 14.3±2.8 weeks (median, 14 weeks, interquartile range: 12-17 weeks, range: 6-19 weeks). Women whose pregnancies resulted in a SA were more likely to be older, to live alone and to have a diagnosis of infections and comorbidities (depression, asthma, epilepsy and hypertension) when compared to 70390 matched controls, they were also more likely to use health care services during the year before pregnancy (Table 1 for full description of the baseline characteristics of the study sample)

TMP-SMX exposure and risk of SA

After adjustment for potential confounders, we found that TMP-SMX was associated with an increased risk of SA when compared to no exposure to antibiotics (AOR 2.94, 95% CI 1.89–4.57, 25 exposed cases). TMP-SMX exposure was also linked to an increased risk of SA when compared to penicillins (AOR 3.54, 95% CI 2.25–5.55, 25 exposed cases). Similar results were found with our main analysis when we restricted our cohort to pregnancy with a UTI

diagnosis (AOR 9.19, 95% CI 4.31–19.56, 15 exposed cases) or when we looked at TMP-SMX exposure from the 1DG until 15 days before the index date. (AOR 2.99, 95% CI 1.86–4.80, 22 exposed cases) (Table 2 and figure 2). When we assumed an independence between risk sets, result obtained from a conditional regression analysis remain similar to those produced with a GEE analysis. (AOR 2.97, 95% CI 1.88–4.71, 25 exposed cases). When adjusting only for well established risk factors for SA, our result was also similar to findings obtained from the main analysis (AOR 3.13, 95% CI 2.01–4.87, 25 exposed cases). When maternal chronic co-morbidities were measured up to the beginning of pregnancy, our result remain consistent with findings obtained from the main analysis as well (AOR 2.91, 95% CI 1.87–4.53, 25 exposed cases).

Discussion

To our knowledge this is the first study that investigate the association between the use of TMP-SMX exposure and the risk of SA after controlling for confounding by indication bias and protopathic bias. Our study showed that TMP-SMX exposure were associated with a 2.94-fold increased risk of SA when compared to no exposure to antibiotics and with a 3.54 -fold increased risk of SA when compared to penicillins. This result was consistent with a Danish study which showed a 2- fold increased risk of SA after TMP-SMX exposure during the first trimester of pregnancy (13).

The Canadian Antimicrobial Resistance Surveillance System reported that resistance of E coli to TMP-SMX has increased from 9% in 2004 to 16% in 2014 in Canada (34). In Quebec, TMP-SMX is the first line treatment of urinary tract infection in general population along with β -lactams (amoxicillin, cephalosporins), nitrofurantoin and fluoroquinolones (24). In presence of asymptomatic bacteriuria acute cystitis in pregnancy, the recommended antibiotics are

amoxicillin, cephalexin, nitrofurantoin (after 36 weeks of gestation) and TMP-SMX (second and third trimester of pregnancy) (35-38). Given that we adjusted for several known proxies of resistance of E coli to TMP-SMX (prior use of TMP-SMX as well as prior health care utilization) (39, 40), we are confident that our results could not be fully explained by indication bias. In addition, when we compared pregnant women exposed to TMP-SMX to those exposed to penicillin (level of resistance of E coli to penicillin varied between 10 to 32 % from 2013 to 2014 in Quebec) (41), the results were consistent with the main analysis. Therefore, it is less likely that the resistance of E coli to TMP-SMX fully explains our results. Our study also found in a cohort including pregnancies with a diagnosis of UTI during pregnancy, TMP-SMX exposure were associated with 9-fold increased risk of SA when compared to penicillins exposure. Given that we adjusted for hospital-based diagnosis of UTI as well which are proxies for symptomatic and severe UTI, we are confident that indication bias by severity would not fully explain our results.

We also found almost a 3-fold increased risk of SA When TMP-SMX exposure were assessed from the 1DG until 15 days before the index date as compared to no exposure to antibiotics during the same period. When we adjusted only for well established risk factors for SA, our findings were similar to our main analysis.

Trimethoprim which is one of the TMP-SMX compound may support the biological plausibility of this findings given its folate antagonist effect (42, 43).

Trimethoprim crosses the placenta and may interfere with folate metabolism in trophoblasts cell by its inhibition of dihydrofolate reductase (DHFR) that may result in SA due to the inhibition of DNA synthesis (43).

Though TMP-SMX is among the first line treatment of UTI in general population, its

prevalence of use during pregnancy was low in our cohort. This is consistent with a previous study describing the trends in anti-infective drugs use during pregnancy in Québec that showed a decrease of TMP-SMX use in favour of nitrofurantoin or amoxicillin during pregnancy. A potential explanation of the decrease of TMP-SMX prescription during pregnancy in Québec was related to physician's awareness of potentials risk of birth defects associated with the use of folic acid antagonists in early pregnancy. Therefore, physicians in Québec were more confident in prescribing nitrofurantoin or amoxicillin instead of TMP-SMX during pregnancy. Strength of our study included accurate information on filled prescription, as well as prospectively and routinely collected data on physician-based diagnoses or procedures related to SA, which limited the potential for detection bias. We were able to control for confounding by the main indication of use of TMP-SMX by restricting our cohort in pregnancies with a diagnosis of UTI during pregnancy. To ensure that TMP-SMX was prescribed before the occurrence of SA, we conducted a sensitivity analysis where we restricted our exposure to pregnant women who receive a prescription of TMP-SMX between the 1DG and 15 days before the calendar date of SA (i.e. date of the diagnosis of SA) and the results was similar to our main analysis. Therefore, we are confident that a protopathic bias would not fully explain our finding.

To ensure that multicollinearity would not affect our results, we adjusted only for well establish risk factors and our results remain also similar to findings obtained from our main analysis. Therefore, it is less likely that multicollinearity would influence conclusion of our study. Also, when maternal chronic co-morbidities were measured up to the beginning of pregnancy, our result remained consistent with findings obtained from the main analysis . Finally, using nested case-control design allowed us to select controls from the same source

population as the cases, which limited the potential for selection bias.

The main limitation of our study includes missing information in QPC on potentially important confounders such as smoking, folic acid and alcohol intake. However, by using active comparator group such as penicillins, we indirectly adjusted for lifestyles by design. Therefore, unmeasured confounding, if present would not fully explain this finding.

Filled prescription might not have reflected actual intake. However, De Jong et al reported that 94% of all drugs dispensed to pregnant women are actually taken (44). In addition, filled prescription in the QPC has been validated against maternal reports with a high positive and negative predictive value for antibiotics exposure (PPV 86.7% and NPV 92.3%) (45).

We included only clinically detected SA. Therefore, if the use of TMP-SMX was associated with an increased risk of SA that was not clinically detected, our findings would underestimate the true risk. However, if no association was found between the use of TMP-SMX and the risk of SA that was not clinically detected, therefore the misclassification resulted from the non-inclusion of undetected SA would be non-differential and again our estimates should remain conservative.

Given the number of comparisons made in our study we cannot rule out chance finding. The number of exposed cases to TMP-SMX was small which produced an estimate of the risk with a wide confidence interval. As such, we could not completely rule out a bias that might move the estimate usually away from the null when the number of the outcome is small (46), however, our results were consistent with the finding of the previous Danish study, Therefore, we are confident that a bias due to small number of exposed SA would not fully explain our finding.

Finally, our cohort included women of lower socio-economic status insured by the RAMQ for

their medications. Although this will not affect the validity of our results, it might alter the generalizability (47).

Conclusion

TMP-SMX exposure during early pregnancy was associated with an increased risk of SA even after controlling for protopathic bias and indication bias. Given that this drug is widely used in HIV patients to prevent opportunistic infections and malaria, there is an urgent need to identify potential data sources in Africa for analysis of early pregnancy exposure to TMP-SMX.

References

- 1 Church JA, Fitzgerald F, Walker AS, Gibb DM, Prendergast AJ. The expanding role of co-trimoxazole in developing countries. *The Lancet Infectious diseases* 2015; 15:327-39.
- 2 Ford N, Shubber Z, Jao J, Abrams EJ, Frigati L, Mofenson L. Safety of cotrimoxazole in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)* 2014;66:512-21.
- 3 World Health Organization. Antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents: recommendations for a public health approach 2006. <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/artadultguidelines.pdf> accessed 23 March 2016.
- 4 Anonymous. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-infected Adults and Adolescents. Department of Health and Human Services. Available at: <http://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>. Accessed 24 March, 2016.

- 5 Manyando C, Njunju EM, Mwakazanga D, Chongwe G, Mkandawire R, Champo D, Mulenga M, De Crop M, Claeys Y, Ravinetto RM, van Overmeir C, Alessandro UD, Van Geertruyden JP. Safety of daily co-trimoxazole in pregnancy in an area of changing malaria epidemiology: a phase 3b randomized controlled clinical trial. *PloS one* 2014;9:e96017.
- 6 Dow A, Kayira D, Hudgens MG, Van Rie A, King CC, Ellington S, Chome N, Kourtis A, Turner AN, Kacheche Z, Jamieson DJ, Chasela C, van der Horst C. The effect of cotrimoxazole prophylactic treatment on malaria, birth outcomes, and postpartum CD4 count in HIV-infected women. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2013;2013:340702.
- 7 Klement E, Pitche P, Kendjo E, Singo A, D'Almeida S, Akouete F, Akpaloo Y, Tossa K, Prince-Agbodjan S, Patassi A, Caumes E. Effectiveness of co-trimoxazole to prevent *Plasmodium falciparum* malaria in HIV-positive pregnant women in sub-Saharan Africa: an open-label, randomized controlled trial. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2014;58:651-9.
- 8 Kapito-Tembo A, Meshnick SR, van Hensbroek MB, Phiri K, Fitzgerald M, Mwapasa V. Marked reduction in prevalence of malaria parasitemia and anemia in HIV-infected pregnant women taking cotrimoxazole with or without sulfadoxine-pyrimethamine intermittent preventive therapy during pregnancy in Malawi. *J Infect Dis* 2011;203:464-72.
- 9 Gonzalez R, Desai M, Macete E, Ouma P, Kakolwa MA, Abdulla S, Aponte JJ, Bulo

H, Kabanywany AM, Katana A, Maculuve S, Mayor A, Nhacolo A, Otieno K, Pahlavan G, Ruperez M, Sevene E, Slutsker L, Vala A, Williamsom J, Menendez C. Intermittent preventive treatment of malaria in pregnancy with mefloquine in HIV-infected women receiving cotrimoxazole prophylaxis: a multicenter randomized placebo-controlled trial. *PLoS medicine* 2014;11:e1001735.

10 Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Infections urinaires chez l'adulte. <https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/CDM/UsageOptimal/Guides-seriel/CdM-Antibio1-InfectionsUrinaires-Adultes-fr.pdf>. accessed 24 March 2016.

11 Bailey RR, Bishop V, Peddie BA. Comparison of single dose with a 5-day course of co-trimoxazole for asymptomatic (covert) bacteriuria of pregnancy. *The Australian & New Zealand journal of obstetrics & gynaecology* 1983;23:139-41.

12 Angelakis E, Million M, D'Amato F, Rouli L, Richet H, Stein A, Rolain JM, Raoult D. Q fever and pregnancy: disease, prevention, and strain specificity. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2013;32:361-8.

13 Andersen JT, Petersen M, Jimenez-Solem E, Broedbaek K, Andersen EW, Andersen NL, Afzal S, Torp-Pedersen C, Keiding N, Poulsen HE. Trimethoprim use in early pregnancy and the risk of miscarriage: a register-based nationwide cohort study. *Epidemiology and infection* 2013;141:1749-55.

- 14 Yaris F, Kadioglu M, Kesim M, Unsal M, Yaris E, Ulku C, Kalyoncu NI. Urinary tract infections in unplanned pregnancies and fetal outcome. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2004;9:141-6.
- 15 Matok I, Gorodischer R, Koren G, Landau D, Wiznitzer A, Levy A. Exposure to folic acid antagonists during the first trimester of pregnancy and the risk of major malformations. *British journal of clinical pharmacology* 2009;68:956-62.
- 16 Brumfitt W, Pursell R. Trimethoprim-sulfamethoxazole in the treatment of bacteriuria in women. *J Infect Dis* 1973;128:Suppl:657-65 p.
- 17 Jungmann EM, Mercey D, DeRuiter A, Edwards S, Donoghue S, Booth T, Mohan D, Lyall H, Taylor GP. Is first trimester exposure to the combination of antiretroviral therapy and folate antagonists a risk factor for congenital abnormalities? *Sex Transm Infect* 2001;77:441-3.
- 18 Muanda FT, Sheehy O, Berard A. Use of antibiotics during pregnancy and the risk of major congenital malformations: a population based cohort study. *British journal of clinical pharmacology* 2017;83:2557-71.
- 19 Hansen C, Andrade SE, Freiman H, Dublin S, Haffenreffer K, Cooper WO, Cheetham TC, Toh S, Li DK, Raebel MA, Kuntz JL, Perrin N, Rosales AG, Carter S, Pawloski PA, Maloney EM, Graham DJ, Sahin L, Scott PE, Yap J, Davis R. Trimethoprim-sulfonamide use during the first trimester of pregnancy and the risk of congenital anomalies.

Pharmacoepidemiology and drug safety 2016;25:170-8.

20 Berard A, Sheehy O. The Quebec Pregnancy Cohort--prevalence of medication use during gestation and pregnancy outcomes. PloS one 2014;9:e93870.

21 Kulaga S, Zargarzadeh AH, Berard A. Prescriptions filled during pregnancy for drugs with the potential of fetal harm. BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology 2009;116:1788-95.

22 Koren G, Pastuszak A, Ito S. Drugs in pregnancy. The New England journal of medicine 1998;338:1128-37.

23 Zhao JP, Sheehy O, Gorgui J, Berard A. Can We Rely on Pharmacy Claims Databases to Ascertain Maternal Use of Medications during Pregnancy? Birth Defects Res 2017;109:423-31.

24 Guide pour remplir Le Formulaire de demande d'inscription d'un médicament. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INSS). Québec , Février 2007.
https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Fiches_inscription/Guide-remplir-formulaire.pdf. Accessed 29 December 2017. .

25 Nybo Andersen AM, Wohlfahrt J, Christens P, Olsen J, Melbye M. Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. BMJ (Clinical research ed) 2000;320:1708-

12

26 de la Rochebrochard E, Thonneau P. Paternal age and maternal age are risk factors for miscarriage; results of a multicentre European study. *Human reproduction* (Oxford, England) 2002;17:1649-56.

27 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.

28 Regan L, Braude PR, Trembath PL. Influence of past reproductive performance on risk of spontaneous abortion. *BMJ (Clinical research ed)* 1989;299:541-5.

29 Hakim RB, Gray RH, Zacur H. Infertility and early pregnancy loss. *American journal of obstetrics and gynecology* 1995;172:1510-7.

30 Gray RH, Wu LY. Subfertility and risk of spontaneous abortion. *Am J Public Health* 2000;90:1452-4.

31 Donnez J, Van Langendonck A, Casanas-Roux F, Van Gossum JP, Pirard C, Jadoul P, Squifflet J, Smets M. Current thinking on the pathogenesis of endometriosis. *Gynecol Obstet Invest* 2002;54 Suppl 1:52-8; discussion 59-62.

32 Wei M, Cheng Y, Bu H, Zhao Y, Zhao W. Length of Menstrual Cycle and Risk of

Endometriosis: A Meta-Analysis of 11 Case-Control Studies. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e2922.

33 Zullo F, Spagnolo E, Saccone G, Acunzo M, Xodo S, Ceccaroni M, Berghella V. Endometriosis and obstetrics complications: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2017;108:667-72 e5.

34 Canadian antimicrobial resistance surveillance system—report 2016. Public health Agency of Canada. September 2016.
<https://www.canada.ca/content/dam/phacaspc/documents/services/publications/drugs-health-products/antibiotic-resistanceantibiotique/antibiotic-resistance-antibiotique-2016-eng.pdf>.
Accessed 29 December 2017. .

35 Schnarr J, Smaill F. Asymptomatic bacteriuria and symptomatic urinary tract infections in pregnancy. *European journal of clinical investigation*. 2008;38 Suppl 2:50-57. .

36 Dashe JS, Gilstrap LC, 3rd. Antibiotic use in pregnancy. *Obstetrics and gynecology clinics of North America*. 1997;24(3):617-629.

37 Einarson A, Shuhaiber S, Koren G. Effects of antibacterials on the unborn child: what is known and how should this influence prescribing. *Paediatric drugs*. 2001;3(11):803-816. .

38 Sahm DF, Thornsberry C, Mayfield DC, Jones ME, Karlowsky JA. Multidrug-resistant

urinary tract isolates of Escherichia coli: prevalence and patient demographics in the United States in 2000. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2001;45(5):1402-1406.

39 Hillier S, Roberts Z, Dunstan F, Butler C, Howard A, Palmer S. Prior antibiotics and risk of antibiotic-resistant community-acquired urinary tract infection: a case-control study. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 2007;60:92-9.

40 Hertz FB, Schonning K, Rasmussen SC, Littauer P, Knudsen JD, Lobner-Olesen A, Frimodt-Moller N. Epidemiological factors associated with ESBL- and non ESBL-producing E. coli causing urinary tract infection in general practice. *Infectious diseases (London, England)* 2016;48:241-5.

41 Guide régional d'antibiothérapie et profil de sensibilité des bactéries courantes. Comité de gérance des antimicrobiens. Centre intégré de santé et des services de santé (CISSS) de Chaudière-Appalaches. Québec. Novembre 2015.

http://www.cisssca.gouv.qc.ca/fileadmin/documents/Professionnels/Guide_de_pratique_clinique/GUI_DSP_Antibiotherapie_2016-02-11_FIN.pdf . Accessed 29 December 2017. .

42 Schweitzer BI, Dicker AP, Bertino JR. Dihydrofolate reductase as a therapeutic target. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology* 1990;4:2441-52.

43 Baird DT. Mode of action of medical methods of abortion. *Journal of the American*

Medical Women's Association (1972) 2000;55:121-6.

44 De Jong van den Berg LT, Feenstra N, Sorensen HT, Cornel MC. Improvement of drug exposure data in a registration of congenital anomalies. Pilot-study: pharmacist and mother as sources for drug exposure data during pregnancy. EuroMAP Group. European Medicine and Pregnancy Group. *Teratology* 1999;60:33-36.

45 Jobin-Gervais K, Sheehy O, Berard A. Can we rely on pharmacy claims databases to ascertain maternal use of medications during pregnancy? *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2013;22:155.

46 Greenland S. Bayesian perspectives for epidemiological research. II. Regression analysis. *International journal of epidemiology* 2007;36:195-202.

47 Berard A, Lacasse A. Validity of perinatal pharmacoepidemiologic studies using data from the RAMQ administrative database. *The Canadian journal of clinical pharmacology = Journal canadien de pharmacologie clinique* 2009;16:e360-9.

Table 1. Characteristics of study population

Characteristics	Cases (n=7039)	Controls (n=70390)	Unadjusted OR	P value†
Gestational age at index date (weeks) ; mean (SD)	14.3±2.8	14.3±2.8		0.9904
Socio-demographics status No.%^a				
Maternal age (years), mean (SD)	28.9± 6.3	27.9± 5.6		<0.001
< 18 (ref)	104 (1.5)	1035(1.5)	1.00	
18-34	5415 (76.9)	59612(84.7)	1.10 (0.90-1.34)	
>34	1520 (21.6)	9743 (13.8)	1.69 (1.59-1.80)	<0.001
Urban residence (vs rural residence)	5816 (82.6)	57841(82.1)	1.03(0.97-1.10)	0.3431
Recipient of social assistance (vs RAMQ adherent)	1765 (25.1)	17648 (25.1)	1.00 (0.95-1.06)	0.9958
Education (≤12 years vs > 12 years)	2933 (41.7)	29710 (42.2)	0.98 (0.93-1.03)	0.3818
Living alone (vs couple)	1304 (18.5)	10592 (15.1)	1.27 (1.20-1.36)	<0.001
During year before until index date‡ No.%^a				
Comorbidities				
Depression ^b (yes vs. no)	1328 (18.9)	9702 (13.8)	1.42 (1.34-1.52)	<0.001
Asthma ^b (yes vs. no)	987 (14.0)	8335 (11.8)	1.20 (1.12-1.29)	<0.001
Diabetes mellitus ^b (yes vs. no)	128 (1.8)	1233 (1.8)	1.04 (0.87-1.24)	0.6844
Hypertension ^b (yes vs. no)	213 (3.0)	1779 (2.5)	1.20 (1.04-1.38)	0.0118
Thyroid disorders ^b (yes vs. no)	278 (4.0)	2581 (3.7)	1.08 (0.95-1.22)	0.2304
Urinary tract infection ^c (yes vs. no)	745 (10.6)	6838 (9.7)	1.10 (1.01-1.18)	0.0193

Table 1 continued				
Respiratory tract infection ^c (yes vs. no)	2325 (33.0)	21091 (30.0)	1.15 (1.09-1.21)	<0.001
Sexually transmitted diseases ^c (yes vs. no)	259 (3.7)	2563 (3.6)	1.01 (0.89-1.15)	0.8699
Endometriosis ^c (yes vs. no)	72 (1.0)	441 (0.6)	1.53 (1.19-1.96)	<0.001
Bacterial vaginosis ^c (yes vs. no)	578 (8.2)	5424 (7.7)	1.07 (0.98-1.17)	0.1303
Epilepsy ^b (yes vs. no)	142 (2.0)	881 (1.3)	1.60 (1.34-1.91)	<0.001
Uterine malformations ^c (yes vs. no)	5 (<0.1)	29 (<0.1)	1.70 (0.67-4.27)	0.2546
In the year before the first day of gestation				
Health care utilization No.%^a				
Inpatient or emergency visit	2530 (35.9)	29030 (32.6)	1.15 (1.09-1.20)	<0.001
No. of visits to physicians				
0 (ref)	1900 (27.0)	20976 (29.8)	1.00	
1-2	1404 (20.0)	15556 (22.1)	0.99 (0.93-1.06)	
≥3	3735 (53.0)	33858 (48.1)	1.20 (1.15-1.26)	<0.001
Medications				
Penicillins use (yes vs. no)	1369 (19.5)	12824 (18.2)	1.07 (1.02-1.14)	0.0110
TMP-SMX use (yes vs. no)	89 (1.3)	763 (1.1)	1.16 (0.94-1.44)	0.1665
Other drugs excluding anti-infective				
0 (ref)	2179 (31.0)	24084 (34.2)	1.00	
1-2	1597 (22.7)	16134 (22.9)	1.09 (1.02-1.16)	
≥3	3263 (46.3)	30172(42.9)	1.18 (1.12-1.25)	<0.001

Table 1 continued				
Obstetrics complications				
History of prior SA (yes vs. no)	140 (2.0)	746 (1.1)	1.85 (1.55-2.21)	<0.001
History of prior abortion (yes vs. no)	431 (6.1)	3128 (4.4)	1.38 (1.25-1.1)	<0.001
During pregnancy				
No.%^a				
TMP-SMX use ^{d++} (yes vs. no)	25 (0.4)	77 (0.1)	3.11 (2.01-4.81)	<.0001
Penicillins ^{e++} (yes vs. no)	427 (6.1)	4777(6.8)	0.89 (0.81-0.99)	<.0001

Note: SD = standard deviation; TMP-SMX= trimethoprim–sulfamethoxazole ; SA = spontaneous abortion; †p value calculated to compared cases of spontaneous abortion and controls using Pearson χ^2 test for categorical variables and a T test for continuous variables ; ‡ Index date = date of spontaneous abortion for cases and corresponding date for matched controls.

^aUnless otherwise stated, ^b based on ICD-9 or ICD-10 codes or prescription filled for chronic diseases (hypertension, diabetes, asthma, depression...).

^c based on ICD-9 or ICD-10 codes for urinary tract infections, respiratory tract infections, bacterial vaginosis, endometriosis, sexually transmitted disease and uterine malformations,

^d include pregnancies having filled at least one prescription for trimethoprim–sulfamethoxazole only between the start of pregnancy and the index date

^e include pregnancies having filled at least one prescription for penicillins only between the start of pregnancy and the index date.

⁺⁺ no exposure to antibiotics

Table 2. TMP-SMX exposure in pregnancy and risk of SA, odd ratio (95% CI)⁺⁺

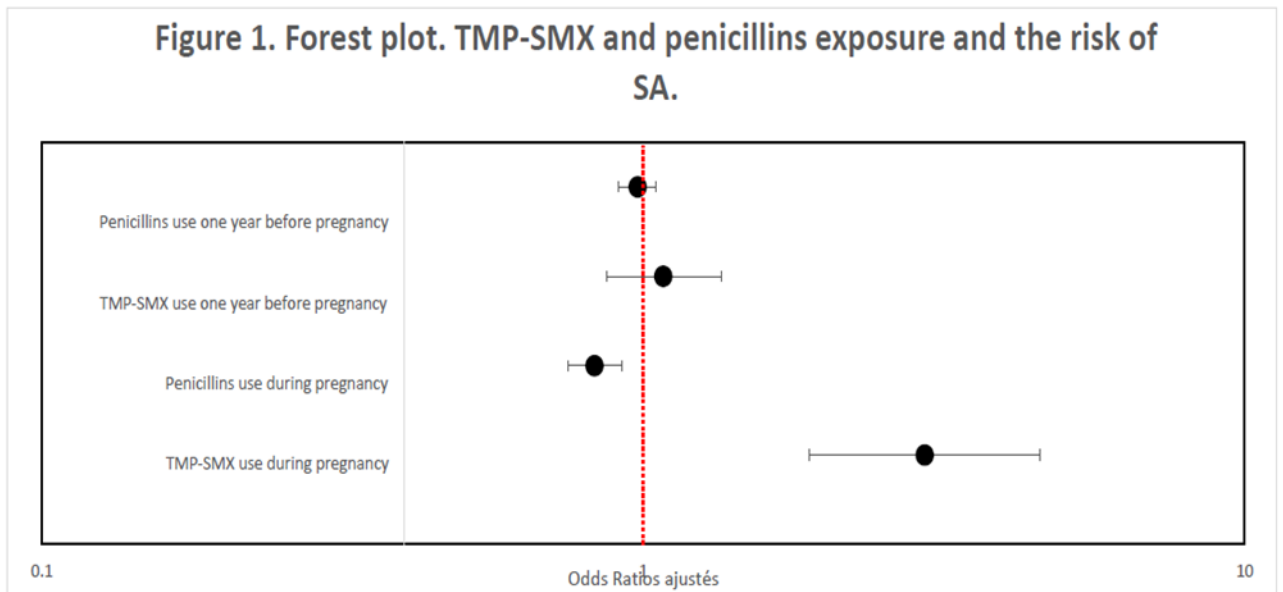
Analyses	no of cases	Adjusted OR (95% CI)
No use of antibiotics	6587 (93.5)	1.00
TMP-SMX	25 (0.4)	2.94 (1.89-4.57)
Active comparator groups		
Penicillins	427 (6.1%)	1.00
TMP-SMX	25 (0.4%)	3.54 (2.25-5.55)
Women with UTI^a		
Penicillins	32 (17.4%)	1.00
TMP-SMX	15 (8.2 %)	9.19 (4.31-19.56)
Timing of TMP-SMX exposure in pregnancy^b		
No use of antibiotics	6664 (94.7 %)	1.00
TMP-SMX	22 (0.3 %)	2.99 (1.86-4.80)

Note: CI, confidence interval; OR, odds ratio; ++Adjusted for the following variables: maternal age on the 1DG, maternal marital status (living alone or cohabiting), receipt of social assistance during pregnancy, education level in years (≤ 12 or > 12), and area of residence on the 1DG (urban or rural); maternal chronic co-morbidities assessed using physician-based diagnoses or filled prescriptions of related medications in the year before and during pregnancy until index date (chronic hypertension, depression, diabetes mellitus , asthma, epilepsy, uterine malformations, polyarthritis rheumatoid and systemic lupus erythematosus, endometriosis, thyroid disorders ; Maternal infections assessed using physician-based

diagnoses in the year before and during pregnancy until index date (urinary tract infection, respiratory tract infection, bacterial vaginosis, and sexually transmitted diseases); Use of health services in the year before pregnancy; and history of planned and spontaneous abortion.

a pregnancies with at least one diagnosis codes of UTI from the beginning of pregnancy until the index date

b pregnancies exposed from the beginning of pregnancy until 15 days before index date.



5.3 Use of antibiotics during pregnancy and the risk of major congenital malformations: A population-based cohort study.

Publié dans Br J Clin Pharmacol. 2017 Jul 19. doi: 10.1111/bcp.13364.

Cet article est inclus dans la présente thèse avec l'autorisation des coauteurs.

Contribution :

- Conception, interprétation des résultats et écriture du manuscrit sous la direction du Dr Bérard
- Analyse des données sous la direction de Mme Sheehy et du Dr Bérard

Use of antibiotics during pregnancy and the risk of major congenital malformations: A population-based cohort study

RUNNING HEAD

The link between antibiotics exposure and the risk of birth defects

AUTHORS

Flory T. Muanda MD^{1,2}, Odile Sheehy MSc²; Anick Bérard PhD^{1, 2*}

Affiliations

1 Faculty of Pharmacy, University of Montreal, 2900 Edouard Montpetit

Montréal (Québec), Canada, H3T 1J4.

2 Research Center, CHU Sainte-Justine, 3175, Côte-Sainte-Catherine, Montréal (Québec), Canada, H3T 1C5.

Competing interests

Anick Bérard is a consultant for plaintiffs in litigations involving antidepressants and birth defects. Flory Tsobo Muanda and Odile Sheehy report no conflicts of interest.

Funding sources

This work was supported by the Réseau Québécois de recherche sur l'usage des médicaments. Flory Tsobo Muanda is the recipient of the Sainte-Justine Hospital Foundation and the Foundation of Stars scholarship from the Faculty of Pharmacy of the University of Montreal and is scholarship holder of the Canadian Network for Advanced Interdisciplinary Methods for comparative effectiveness research (CAN-AIM). Anick Bérard is 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. The funding body had no involvement in the data collection or analysis, the preparation of the manuscript, or the decision to submit the paper for publication.

Corresponding author

Anick Bérard PhD FISPE Professor

Research Chair on Medications, Pregnancy and Lactation

Faculty of Pharmacy

University of Montreal and Director, Research Unit on Medications and Pregnancy

Research Center CHU Ste-Justine

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

Phone: (514) 345-4931 ext.4363, Fax number: (514) 345-4801

Email: anick.berard@umontreal.ca

Key words

Cardiac defect, craniosynostosis, major congenital malformations, pregnancy, antibiotics

Text word count: 3691.

Number of tables: 4

Number of figure: 1

Author's contributions:

All authors conceived and designed this study. Data were acquired by AB. Statistical analyses were carried out by FTM under the supervision of OS and AB and all authors interpreted the data. The manuscript was drafted by FTM and all authors were involved in the critical revision and approval of the final manuscript.

Abstract

Introduction: Few studies have investigated the link between individual antibiotics and major congenital malformations (MCMs) including specific malformations owing to small sample size. We aimed to quantify the association between exposure to gestational antibiotic and the risk of MCMs

Methods

Using the Quebec pregnancy cohort (1998 -2008), we included a total of 139,938 liveborn singleton alive whose mothers were covered by the «Régie de l'assurance maladie du Québec»

drug plan for at least 12 months before and during pregnancy. Antibiotics exposure was assessed in the first trimester and MCMs were identified within the first year of life.

Results:

After adjusting for potential confounders, clindamycin exposure was associated with an increased risk of MCMs (aOR 1.34, 95%CI, 1.02-1.77, 60 exposed cases), musculoskeletal system malformations (aOR 1.67, 95%CI, 1.12-2.48, 29 exposed cases) and ventricular/atrial septal defect (aOR 1.81, 95%CI, 1.04-3.16, 13 exposed cases).

Doxycycline exposure increased the risk of circulatory system malformation, cardiac malformations and ventricular/atrial septal defect (aOR 2.38, 95%CI ,1.21-4.67, 9 exposed cases; aOR 2.46, 95%CI, 1.21-4.99, 8 exposed cases; aOR 3.19, 95%CI, 1.57-6.48, 8 exposed cases, respectively). Additional associations were seen with quinolone (1 defect), moxifloxacin (1 defect), ofloxacin (1 defect), macrolide (1 defect), erythromycin (1 defect) and phenoxymethylpenicilline (1 defect). No link was observed with amoxicillin, cephalosporins and nitrofurantoin. Similar results were found when penicillins were used as the comparator group

Conclusion

Clindamycin, doxycycline, quinolones, macrolides and phenoxymethylpenicilline in utero exposure were linked to organ specific malformations. Amoxicillin, cephalosporins and nitrofurantoin were not associated with MCMs.

What is known about this subject?

- Several studies have looked at the risk of major birth defect associated with the use of many antibiotics classes (macrolides, quinolones..) during pregnancy
- Findings from many of them should be interpreted with caution due to methodological flaws including small sample sizes, recall or indication bias.
- Few studies have investigated the link between individual antibiotics and major congenital malformations (MCMs) including specific malformations.

What's this study add?

- Clindamycin, doxycycline, quinolones, macrolides and phenoxymethylpenicilline in utero exposure were linked to an increased risk of some organ specific malformations.
- Amoxicillin, cephalosporins and nitrofurantoin were not associated with major or specific birth defects.
- Though the absolute risks for specific birth defects was small, physicians should consider prescribing safer antibiotics for the treatment of maternal infections when possible until more data are available.

Introduction

Antibiotics are widely used during pregnancy worldwide to treat common infections including urinary and respiratory tract infections. In USA, nitrofurantoin and metronidazole are the most prescribed medication dispensed among pregnant women enrolled in the U.S. Medicaid Program. (1) In Quebec province, it has been reported an increasing trend for macrolides, quinolones, tetracycline and nitrofurantoin use during pregnancy (2). In animal studies, current evidence suggested a link between quinolone use during pregnancy and cartilage damage (3). Association between tetracyclines use and fetal tooth discoloration and bone growth inhibition was also observed (4). Furthermore, animal studies have shown that clarithromycin could induce fetal loss in rabbits and monkeys when used in very low dosages and high dosages, respectively (5). Conversely, several reproduction studies have been performed in rabbits and rats at doses up to six times the human dose and have revealed no evidence of harm to the fetus exposed to nitrofurantoin (6). Neither embryotoxic nor teratogenic effects were seen following metronidazole exposure in mice and rats despite that some fetal deaths were noted after intraperitoneal administration in mice (7). Findings from animal studies cannot be extrapolated in human for several reasons including metabolism differences between human and other species and lack of systematic review for this type of research (8-10).

Although, several human studies have been conducted to evaluate the risk of major congenital malformations (MCMs), evidence regarding fetal safety of these antibiotics remains inconclusive. Nine studies failed to show an association between macrolides exposure during pregnancy and the risk of MCMs or cardiac malformations (5, 11-18). However, two studies showed an increased risk of cardiac defects associated with erythromycin use (19, 20). Eight studies did not find an association of MCMs with quinolone use (17, 21-27). Four studies

reported an increased risk of MCMs associated with tetracyclines use specifically for cardiac malformations and oral clefts (28-31). However, one study failed to show an association between tetracycline use and MCMs (17). A meta-analysis based on three cohort studies did not show an increased risk of MCMs associated with nitrofurantoin use but when restricted to three case control studies an increased risk of MCMs has been found (32). Recently another study has reported that nitrofurantoin exposure was associated with an increased risk of oral clefts (33). A systematic review based on thirteen studies failed to show an association between metronidazole use and the risk of MCMs (34). Findings from many of these studies should be interpreted with caution due to methodological flaws including small sample sizes, recall or indication bias.

To our knowledge, the risk of organ specific malformations associated with individual antibiotics such as clindamycin has not yet been investigated. Therefore, our study aimed to quantify the association between gestational exposure to antibiotic classes and types and the risk of MCMs including organ specific malformations.

Material and Methods

Setting

We carried out a population-based cohort study using data from the Quebec pregnancy cohort (QPC). The QPC has been described previously in Bérard and Sheehy's article (35). Briefly, it is an ongoing population-based cohort with prospective data collection on all pregnancies of women covered by the Quebec Public Prescription Drug Insurance, from January 1998 to December 2009, in the province of Quebec. Information for each pregnancy is obtained from province-wide databases and linked using unique personal identifiers. All pregnancies included in the QPC were identified in the "Régie de l'Assurance Maladie du Québec" (RAMQ)

and the Quebec hospitalization archives (MedEcho) databases. The first day of the last menstrual period (defined as the first day of gestation, 1DG) was determined using data on gestational age (GA), which was validated by patient charts and ultrasound measures (36). Prospective follow-up data were available from 1 year before the 1DG, during pregnancy and until December 2009. The data sources for this study included the medical service database (RAMQ: diagnoses, medical procedures, socio-economic status of women and prescribers), the Quebec's Public Prescription Drug Insurance database (drug name, start date, dosage, and duration), the hospitalization archive database (Med Echo: in-hospital diagnoses and procedures, and GA), and the Quebec Statistics database (ISQ: patient socio-demographic and birth weight).

Study cohort

Pregnancies from the QPC meeting the following inclusion criteria were included in our cohort (1) Pregnancies ending with a live-born singleton. Pregnancies with multiplicity were excluded as it is known risk factor for MCMs (2) Pregnancies with a continuous prescription drug insurance coverage of ≥ 12 months before the 1DG, during pregnancy and with at least 12 months of follow up after birth. This avoided a misclassification of MCMs that cannot be diagnosed at birth. Pregnancies with exposure to known teratogens (37, 38) during the first trimester, chromosomal aberrations and minor malformations were also excluded. Given that we aimed to compare pregnancies exposed to only one antibiotics class with unexposed pregnancies, during the first trimester, those with multiple antibiotics exposure or exposed to other anti-infective drugs were excluded as well. The study was approved by the Quebec Data Access Agency and the CHU Sainte-Justine Institutional Review Board.

Antibiotics exposure

We defined exposure to antibiotics as either having filled at least one prescription for any type of antibiotics within the first trimester of pregnancy or as having filled a prescription for an antibiotic before pregnancy but with a duration that overlapped the 1DG. Only exposure during the first trimester was considered of interest given that organogenesis occurs during that period. The following classes of antibiotics, defined according to the American Hospital Formulary Service (AHFS) categories, were considered: cephalosporins (AHFS, 8:12:06), macrolides (AHFS, 8:12:12), penicillins (AHFS, 8:12:16), sulfonamides (AHFS, 8:12:20), urinary anti-infectives (AHFS 8:36), other antibacterials (AHFS, 8:12:28), tetracyclines (AHFS 8:12.24); quinolones (AHFS 8:12.18) and antiprotozoals (AHFS 8:30.92). The following individual antibiotics were also taken into account: amoxicillin, amoxicillin/potassium clavulanate, phenoxymethylpenicilline, cephalexin, azithromycin, clarithromycin, ciprofloxacin, norfloxacin, levofloxacin, ofloxacin, clindamycin, doxycycline, minocycline, erythromycin, metronidazole, nitrofurantoin and sulfamethoxazole trimethoprim. We defined a non-exposure category as pregnancies with no exposure to antibiotic during the time of window of interest. Filled prescription of antibiotics within the QPC has been validated against maternal reports with high positive and negative predictive value (PPV 86.7% and NPV 92.3%) (39).

Major congénital malformations

MCMs diagnosed in the first year of life were identified in the RAMQ medical file and MedEcho databases and defined according to International Classification of Diseases ICD-9 and ICD-10 codes (see table1 in the supplementary appendix) We investigated eight specific organ system MCMs including MCMs for which association with some antibiotic have not yet been studied (see table 1 in the supplementary appendix). We also assessed four specific defects

including cardiac malformations. MCMs included in the QPC have also been validated against medical charts with high PPV (78.1%) and NPV (94.2%). (40) High PPV (over 80%) have also been reported for specific MCMs including cardiac, cleft, digestive, and urinary MCMs (40). All organ systems were considered and defined according to the European Registration of Congenital Anomalies and Twins (EUROCAT) Registry (41). Chromosomal abnormalities are likely unrelated to exposure. Moreover, diagnosis of a minor malformation among physicians is likely to be subjective. Given that, those malformations were not considered in our study, to avoid MCMs misclassification.

Covariates

We selected a priori variables associated with both antibiotics exposure and MCMs as potential confounders and risk factors for MCMs (table 1 and supplement file e table2). The following covariates were included: (1) socio-demographic variables including maternal age on the 1DG, maternal marital status (living alone or cohabiting), receipt of social assistance during pregnancy, education level in years (≤ 12 or > 12), and area of residence on the 1DG (urban or rural); (2) maternal chronic co-morbidities according to physician-based diagnoses or filled prescriptions of related medications in the year before and during the first trimester of pregnancy (chronic hypertension, depression, diabetes mellitus, asthma, epilepsy, polyarthritis rheumatoid and systemic lupus erythematosus, and thyroid disorders); (3) Endometriosis and maternal infections (urinary tract infection, respiratory tract infection, bacterial vaginosis, and sexually transmitted diseases) determined with physician-based diagnoses in the year before and during the first trimester of pregnancy. Details on the codes used have been provided in the supplemental files. (Supplemental file e table 2). A direct acyclic graph was used to illustrate

the structure of confounding with maternal infections (42) (supplemental file e table 3); (4) Measures of healthcare utilization in the year before pregnancy as markers of general comorbidity; (5) calendar year of delivery and (7) Infant gender.

Statistical Analysis

Descriptive analyses were performed to summarize the study population characteristics, using one-way ANOVA and chi-square tests for continuous and categorical variables, respectively. Within our study cohort, we conducted separate analyses for overall major congenital malformations, and for each organ system malformation. Given that a women could be pregnant several times during the study period and meet the inclusion criteria, we used a conditional generalized estimation equation (GEE) to account for the within subject correlation. Thus, pregnancy was the unit of analysis. We calculated prevalence odds ratios (ORs) and 95% confidence intervals (CIs) after controlling for the potential confounders listed above. In a sensitivity analysis, penicillin exposure was used as reference groups given its indications shared with other antibiotics during pregnancy (43, 44).

Results

After applying inclusion and exclusion criteria, the study population included 139,938 live births (figure1). Of this cohort, 15469 pregnancies were exposed to antibiotics during the first trimester (11%) and 124 469 were unexposed during the same period (89%). Among antibiotics users, 9106 were exposed to penicillins only (58.9%); 2332 to macrolides only (15 %); 1005 to cephalosporins only (6.5%); 877 to urinary anti-infectives only (5.7%); 782 to quinolones only (5%); 412 to antiprotozoal only (2.7%); 410 tetracyclines only (2.7%); 381

other antibacterials only (2.5%) and 164 to sulfonamides only (1%) (Figure 1 and table 1). We identified 13852 MCMs diagnosed in the first year of life in the study population (9.9%)

Table 1 presents the study population characteristics stratified by antibiotics classes.

Overall antibiotics users were more likely to be welfare recipients; less educated; living alone; users of healthcare services as well as more likely to have comorbidities and infections.

Table 2 presents antibiotics classes and the risk of Major congenital malformations (MCMs) and organ specific MCMs.

Other antibacterials exposure during the first trimester of pregnancy was associated with an increased risk of MCMs (aOR 1.34, 95%CI, 1.01-1.76, 60 exposed cases). The most common antibiotics classes (penicillins, macrolides, cephalosporines, quinolones and urinary anti-infectives) did not increase the risk of MCMs. Other antibacterials exposure was associated with an increased risk of musculoskeletal system malformation (aOR 1.52, 95%CI, 1.03-2.22, 29 exposed cases) and ventricular/atrial septal defect (aOR 1.81, 95%CI, 1.04-3.14, 13 exposed cases). Macrolides exposure was associated with an increased risk of digestive system malformations (aOR 1.46, 95%CI, 1.04-2.06, 35 exposed cases) and quinolone exposure increased the risk of urinary system malformations (aOR 1.89, 95%CI, 1.09-3.28, 14 exposed cases).

Table 3 and table 4 present antibiotics types and the risk of major congenital malformations (MCMs) and organ specific MCMs.

Clindamycin and ofloxacin exposure was associated with an increased risk of MCMs (aOR 1.34, 95%CI, 1.02-1.77, 60 exposed cases; aOR 8.30, 95%CI 1.60-43.00, 3 exposed cases). Phenoxymethylpenicilline exposure was associated with an increased risk of nervous system malformations (aOR 1.85, 95%CI, 1.01-3.39, 11 exposed cases). Erythromycin exposure increased the risk of urinary system malformations (aOR 2.12, 95%CI 1.08-4.17, 9 exposed cases). Moxifloxacin exposure was associated with an increased risk of respiratory system malformations (aOR 5.48, 95%CI 1.32-22.76, 2 exposed cases). Doxycycline exposure was associated with an increased risk of circulatory system malformation, cardiac malformations and ventricular/atrial septal defect, respectively (aOR 2.38, 95%CI 1.21-4.67, 9 exposed cases; aOR 2.46, 95%CI 1.21-4.99, 8 exposed cases; aOR 3.19, 95%CI 1.57-6.48, 8 exposed cases). Clindamycin exposure increased the risk of musculoskeletal system malformation (aOR 1.67, 95%CI 1.12-2.48, 29 exposed cases) and ventricular/atrial septal defect (aOR 1.81, 95%CI 1.04-3.16, 13 exposed cases). Amoxicillin, nitrofurantoin, cephalexin and metronidazole did not increase the risk of MCMs or organ specific MCMs.

In sensitivity analyses, when penicillin exposure was used as comparator group, similar estimates were found but with less precision (supplemental file e table 4-6).

Discussion

To our knowledge, this is the largest cohort study investigating the risk of MCMs including organ specific malformations associated with the use of antibiotics classes and types during pregnancy. Penicillin and most specifically amoxicillin were not associated with an

increased risk of MCMs and organ specific MCMs. These findings are consistent with current literature (45, 46)

Similar to Denker et al study results. (47) Phenoxymethylpenicilline exposure was not associated with MCMs nor cardiac malformations. However we found an 85% increased risk of nervous system malformations following in utero exposure to phenoxymethylpenicillin during the 1st trimester of pregnancy, though a residual confounding or a chance finding could not be ruled out. This finding requires further investigation.

Macrolides exposure was not associated with an increased risk of MCMs nor cardiac malformations as previously reported in other studies (5, 11-18). However, we found a 46 % increased risk of digestive system malformations. There is currently a debate on a possible association between macrolide use and infantile pyloric stenosis (48, 49). Though evidence suggested that late pregnancy and early infancy were the time window of interest for this malformation, little attention has been paid to the first trimester of pregnancy despite that organogenesis occurs during that period. Therefore, our results should be considered as exploratory and require further research on specific digestive malformation such as orofacial cleft. Erythromycin use was associated with an increased risk of major urinary system malformations. However, a chance finding or residual confounding could also be an explanation for this finding. Compared to penicillin, no association was found due to a lack of power.

Similarly to previous studies (17, 21-27), quinolones use was not associated with an increased risk of MCMs. However, we found a 89% increased risk of urinary system malformations associated with quinolones exposure. Compared to penicillins use, quinolone exposure still tended to increase the risk of urinary system malformations though it did not reach

statistical significance. Moxifloxacin exposure was associated with a 5-fold increased risk of respiratory system malformations and ofloxacin use with a 8-fold increased risk of MCMs. However, these results should be interpreted with caution given the small number of exposed cases.

Teratogenicity of quinolone has been reported in the literature in animal and experimental studies. (50, 51) Indeed, quinolones can act as DNA gyrase inhibitors and also as mitotic inhibitors (52). This may partially damage DNA and induce fetal malformation which support our findings (52)

Doxycycline use was associated with a 2-fold increased risk circulatory system malformation and cardiac malformations and 3-fold increased risk of ventricular/atrial septal defect .This results were consistent with a previous study that showed a 2- fold non-significant increased risk of heart defects associated with the use of tetracycline as a class. (28) It is known that tissue remodeling is involved in placenta development (53). Given that, doxycycline may inhibit the production of pro-inflammatory cytokines, and matrix metalloproteinases known to play a role in tissue remodeling (54). This leads to placental anomalies that have been linked to birth defects as well (55).

Clindamycin exposure was associated with a 34% increased risk of MCMs including a 67% increased risk of musculoskeletal system malformation and a 81 %% increased risk of ventricular/atrial septal defect. To our knowledge, no previous studies have investigated the risk of MCMs or organ defects associated specifically with this antibiotic. Clindamycin has been classified as a nitrosatable drugs (tertiary amine) given its chemical structure. (56, 57). Studies reported that nitrosatable drugs were associated with an increased risk of many congenital

malformations including heart and musculoskeletal system malformations (56, 57). Nitrosatable drugs form N-nitroso compounds in the presence of nitrite under highly acidic environments such as human stomach (58). These N-nitroso compounds may therefore induce congenital abnormalities through DNA alkylation of embryonic cells (59, 60).

Nitrofurantoin exposure was not associated with MCMs or organ specific MCMs. This result was consistent with a meta-analysis that found similar results with cohort studies (32). Conversely, our findings were different from the meta-analysis based on case control studies (32). These discrepancies may be explained by the potential recall bias found in case control studies.

Metronidazole use did not increase the risk of MCMs or organ specific MCMs like in previous studies (34). However, this finding should be interpreted with caution given that our team has recently showed a link between spontaneous abortion (SA) and metronidazole exposure (61). Given that SA are proxies of severe birth defects (62), our results may have underestimated the true risk.

Strengths of our study included the use of QPC which is a population-based cohort including all pregnancies in Quebec. This allowed us to avoid a potential selection bias and to evaluate the association between individual antibiotics and specific malformations. Our cohort included also information on filled prescription and physician records collected prospectively which limits the potential for a recall and a detection bias. Another strength encompassed the use of validated data on antibiotics prescriptions and MCMs which were validated against maternal reports and medical charts, respectively (39, 40). We also used a validated gestational age which allowed us to determine an accurate time window of interest (35). We included

several potential confounders including maternal infections and we conducted a sensitivity analysis using penicillin as a comparator group to further take into account confounding by indication. We investigated the relation between individual antibiotics and organ specific MCMs.

A potential limitation included missing information on potentially important confounders such as smoking, folic acid, and alcohol intake. However, we indirectly adjusted for lifestyle by design given that we used penicillin exposure as comparator groups. Though we adjusted for many potential confounders including maternal infections and comorbidities residual confounding could not be completely ruled out. Given that a lot of comparisons were made in our study, we cannot rule out chance finding. However, by reducing the type 1 error, multiple test adjustments may increase the type II error (i.e. the probability of accepting the null hypothesis when the alternative is true) for those associations that are not null (63, 64). Therefore, we did not adjust for multiple testing in our study to avoid missing important findings (64). In addition, our results were consistent with previous published studies on major congenital malformations and biological plausibility explained our finding as well

Like in previous studies, only pregnancies with live singleton birth were considered in our research. Exclusion of SA, a determinant of severe defects, may have underestimated the true risk of MCM following gestational antibiotic exposure, as these drugs could have caused SA. By the way, our team has recently reported that metronidazole, azithromycin, clarithromycin, sulfonamides, quinolones and tetracyclines were increasing the risk of SA. (61) Nonetheless, even if our estimates may have been underestimated, they should remain conservatives. The prevalence of MCMs in our cohort was higher from other studies (3-5%). However our rate is

consistent with what is expected in the province of Quebec, due to high concentration of genetic risk factors stemming from the ‘founding’ French ancestor (65). Therefore, as the prevalence of MCMs is high irrespective of our exposure status, there is no reason to believe that it will affect our internal validity given that it will be cancelled out when comparing exposed and unexposed groups. Some of our analyses investigating the association between individual antibiotics and specific malformations were underpowered given the small number of exposed cases. Absolute risk for musculoskeletal system malformations and cardiac malformation were 1.3% and 1% respectively in Quebec (66). Therefore a 67% increase of musculoskeletal system malformations in pregnant women exposed to clindamycin would result in an increase of the absolute risk from 1.3% to 2.1%. Similarly, a twofold increase of the risk of cardiac malformations following an exposure to doxycycline during pregnancy would increase the absolute risk to 2%. Despite that the absolute risk remained small, physicians should consider prescribing safer antibiotics for the treatment of maternal infections when possible. Finally, our cohort included women of low socio-economic status insured by the RAMQ for their medications. Bérard and Lacasse (67) have shown that socioeconomic status was an effect modifier in the QPC. Therefore, internal validity of our results should not be affected.

Conclusion

In this large population-based cohort, we found that in utero exposure to clindamycin, doxycycline, macrolide, quinolone and phenoxymethylpenicilline increased the risk of organ specific MCMS in infants. Reassuringly amoxicillin, cephalosporins and nitrofurantoin did not increase the risk of MCMs or any organ specific malformation. Though the absolute risk for specific birth defects was small, physicians should consider prescribing safer antibiotics for the treatment of maternal infections when possible until more data are available.

Reference

1. Palmsten K, Hernandez-Diaz S, Chambers CD, Mogun H, Lai S, Gilmer TP, Huybrechts KF. The Most Commonly Dispensed Prescription Medications Among Pregnant Women Enrolled in the U.S. Medicaid Program. *Obstet Gynecol.* 2015; 126(3):465-73.
2. Santos F, Sheehy O, Perreault S, Ferreira E, Berard A. Trends in anti-infective drugs use in pregnancy. *J Popul Ther Clin Pharmacol.* 2012; 19(3):e460-5.
3. Maslanka T, Jaroszewski JJ, Chrostowska M. Pathogenesis of quinolone-induced arthropathy: a review of hypotheses. *Pol J Vet Sci.* 2004; 7(4):323-31.
4. Demers P, Fraser D, Goldbloom RB, Haworth JC, LaRochelle J, MacLean R, Murray TK. Effects of tetracyclines on skeletal growth and dentition. A report by the Nutrition Committee of the Canadian Paediatric Society. *Can Med Assoc J.* 1968; 99(17):849-54.
5. Andersen JT, Petersen M, Jimenez-Solem E, Broedbaek K, Andersen NL, Torp-Pedersen C, Keiding N, Poulsen HE. Clarithromycin in early pregnancy and the risk of miscarriage and malformation: a register based nationwide cohort study. *PLoS One.* 2013; 8(1):e53327.
6. Prytherch JP, Sutton ML, Denine EP. General reproduction, perinatal-postnatal, and teratology studies of nitrofurantoin macrocrystals in rats and rabbits. *J Toxicol Environ Health.* 1984; 13(4-6):811-23.
7. Product information. Flagyl. G.D. Searle, 2000.
8. Martignoni M, Groothuis GM, de Kanter R. Species differences between mouse, rat, dog, monkey and human CYP-mediated drug metabolism, inhibition and induction. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2006; 2(6):875-94.

9. Bracken MB. Why animal studies are often poor predictors of human reactions to exposure. *J R Soc Med.* 2009; 102(3):120-2.
10. Ruelius HW. Extrapolation from animals to man: predictions, pitfalls and perspectives. *Xenobiotica.* 1987; 17(3):255-65.
11. Berard A, Sheehy O, Zhao JP, Nordeng H. Use of macrolides during pregnancy and the risk of birth defects: a population-based study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2015; 24(12):1241-8.
12. Lin KJ, Mitchell AA, Yau WP, Louik C, Hernandez-Diaz S. Safety of macrolides during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2013; 208(3):221.e1-8.
13. Bar-Oz B, Weber-Schoendorfer C, Berlin M, Clementi M, Di Gianantonio E, de Vries L, De Santis M, Merlob P, Stahl B, Eleftheriou G, Manakova E, Hubickova-Heringova L, Youngster I, Berkovitch M. The outcomes of pregnancy in women exposed to the new macrolides in the first trimester: a prospective, multicentre, observational study. *Drug Saf.* 2012; 35(7):589-98.
14. Bahat Dinur A, Koren G, Matok I, Wiznitzer A, Uziel E, Gorodischer R, Levy A. Fetal safety of macrolides. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013; 57(7):3307-11.
15. Bar-Oz B, Diav-Citrin O, Shechtman S, Tellem R, Arnon J, Francetic I, Berkovitch M, Ornoy A. Pregnancy outcome after gestational exposure to the new macrolides: a prospective multi-center observational study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2008; 141(1):31-4.
16. Romoren M, Lindbaek M, Nordeng H. Pregnancy outcome after gestational exposure to erythromycin - a population-based register study from Norway. *Br J Clin Pharmacol.* 2012; 74(6):1053-62.
17. Cooper WO, Hernandez-Diaz S, Arbogast PG, Dudley JA, Dyer SM, Gideon PS, Hall KS, Kaltenbach LA, Ray WA. Antibiotics potentially used in response to bioterrorism and the risk of major congenital malformations. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2009; 23(1):18-28.

18. Czeizel AE, Rockenbauer M, Sorensen HT, Olsen J. A population-based case-control teratologic study of oral erythromycin treatment during pregnancy. *Reprod Toxicol.* 1999; 13(6):531-6.
19. Kallen BA, Otterblad Olausson P, Danielsson BR. Is erythromycin therapy teratogenic in humans? *Reprod Toxicol.* 2005; 20(2):209-14.
20. Kallen B, Danielsson BR. Fetal safety of erythromycin. An update of Swedish data. *Eur J Clin Pharmacol.* 2014; 70(3):355-60.
21. Padberg S, Wacker E, Meister R, Panse M, Weber-Schoendorfer C, Oppermann M, Schaefer C. Observational cohort study of pregnancy outcome after first-trimester exposure to fluoroquinolones. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014; 58(8):4392-8.
22. Schaefer C, Amoura-Elefant E, Vial T, Ornoy A, Garbis H, Robert E, Rodriguez-Pinilla E, Pexieder T, Prapas N, Merlob P. Pregnancy outcome after prenatal quinolone exposure. Evaluation of a case registry of the European Network of Teratology Information Services (ENTIS). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1996; 69(2):83-9.
23. Czeizel AE, Sorensen HT, Rockenbauer M, Olsen J. A population-based case-control teratologic study of nalidixic acid. *Int J Gynaecol Obstet.* 2001; 73(3):221-8.
24. Berkovitch M, Pastuszak A, Gazarian M, Lewis M, Koren G. Safety of the new quinolones in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1994; 84(4):535-8.
25. Wogelius P, Norgaard M, Gislum M, Pedersen L, Schonheyder HC, Sorensen HT. Further analysis of the risk of adverse birth outcome after maternal use of fluoroquinolones. *Int J Antimicrob Agents.* 2005; 26(4):323-6.
26. Larsen H, Nielsen GL, Schonheyder HC, Olesen C, Sorensen HT. Birth outcome following maternal use of fluoroquinolones. *Int J Antimicrob Agents.* 2001; 18(3):259-62.

27. Loebstein R, Addis A, Ho E, Andreou R, Sage S, Donnenfeld AE, Schick B, Bonati M, Moretti M, Lalkin A, Pastuszak A, Koren G. Pregnancy outcome following gestational exposure to fluoroquinolones: a multicenter prospective controlled study. *Antimicrob Agents Chemother.* 1998; 42(6):1336-9.
28. Crider KS, Cleves MA, Reefhuis J, Berry RJ, Hobbs CA, Hu DJ. Antibacterial medication use during pregnancy and risk of birth defects: National Birth Defects Prevention Study. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2009; 163(11):978-85.
29. Molgaard-Nielsen D, Hviid A. Maternal use of antibiotics and the risk of orofacial clefts: a nationwide cohort study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2012; 21(3):246-53.
30. Czeizel AE, Rockenbauer M. A population-based case-control teratologic study of oral oxytetracycline treatment during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2000; 88(1):27-33.
31. Czeizel AE, Rockenbauer M. Teratogenic study of doxycycline. *Obstet Gynecol.* 1997; 89(4):524-8.
32. Goldberg O, Moretti M, Levy A, Koren G. Exposure to nitrofurantoin during early pregnancy and congenital malformations: a systematic review and meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Can.* 2015; 37(2):150-6.
33. Ailes EC, Gilboa SM, Gill SK, Broussard CS, Crider KS, Berry RJ, Carter TC, Hobbs CA, Interrante JD, Reefhuis J. Association between antibiotic use among pregnant women with urinary tract infections in the first trimester and birth defects, National Birth Defects Prevention Study 1997 to 2011. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2016; 106(11):940-9.
34. Sheehy O, Santos F, Ferreira E, Berard A. The use of metronidazole during pregnancy: a review of evidence. *Curr Drug Saf.* 2015; 10(2):170-9.

35. Berard A, Sheehy O. The Quebec Pregnancy Cohort--prevalence of medication use during gestation and pregnancy outcomes. *PLoS One*. 2014; 9(4):e93870.
36. Vilain A, Otis S, Forget A, Blais L. Agreement between administrative databases and medical charts for pregnancy-related variables among asthmatic women. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2008; 17(4):345-53.
37. Kulaga S, Zargarzadeh AH, Berard A. Prescriptions filled during pregnancy for drugs with the potential of fetal harm. *Bjog*. 2009; 116(13):1788-95.
38. Koren G, Pastuszak A, Ito S. Drugs in pregnancy. *N Engl J Med*. 1998; 338(16):1128-37.
39. Jobin-Gervais K, Sheehy O, Berard A. Can we rely on pharmacy claims databases to ascertain maternal use of medications during pregnancy? *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2013; 22:155.
40. Blais L, Berard A, Kettani FZ, Forget A. Validity of congenital malformation diagnostic codes recorded in Quebec's administrative databases. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2013; 22(8):881-9.
41. Lechat MF, Dolk H. Registries of congenital anomalies: EUROCAT. *Environ Health Perspect*. 1993; 101 Suppl 2:153-7.
42. Greenland S, Pearl J, Robins JM. Causal diagrams for epidemiologic research. *Epidemiology*. 1999;10(1):37-48.
43. Pneumonie acquise en communauté chez l'adulte. Quebec City: Conseil du Médicament; 2009. Available: <https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/CDM/ UsageOptimal/Guides-serieI/CdM-Antibio1-Pneumonie-Adulte-fr.pdf> (accessed 2017 May 10).

44. Infections urinaires chez l'adulte. Quebec City: Conseil du médicament; 2009. Available: <https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/CDM/UsageOptimal/Guides-serieI/CdM-Antibio1-InfectionsUrinaires-Adultes-fr.pdf> (accessed 2017 May 10).
45. Jepsen P, Skriver MV, Floyd A, Lipworth L, Schonheyder HC, Sorensen HT. A population-based study of maternal use of amoxicillin and pregnancy outcome in Denmark. *Br J Clin Pharmacol.* 2003; 55(2):216-21.
46. Czeizel AE, Rockenbauer M, Sorensen HT, Olsen J. Use of cephalosporins during pregnancy and in the presence of congenital abnormalities: a population-based, case-control study. *Am J Obstet Gynecol.* 2001; 184(6):1289-96.
47. Dencker BB, Larsen H, Jensen ES, Schonheyder HC, Nielsen GL, Sorensen HT. Birth outcome of 1886 pregnancies after exposure to phenoxymethylpenicillin in utero. *Clin Microbiol Infect.* 2002;8(4):196-201.
48. Lund M, Pasternak B, Davidsen RB, Feenstra B, Krogh C, Diaz LJ, Wohlfahrt J, Melbye M. Use of macrolides in mother and child and risk of infantile hypertrophic pyloric stenosis: nationwide cohort study. *Bmj.* 2014; 348:g1908.
49. Cooper WO, Ray WA, Griffin MR. Prenatal prescription of macrolide antibiotics and infantile hypertrophic pyloric stenosis. *Obstet Gynecol.* 2002; 100(1):101-6.
50. Linseman DA, Hampton LA, Branstetter DG. Quinolone-induced arthropathy in the neonatal mouse. Morphological analysis of articular lesions produced by piperidic acid and ciprofloxacin. *Fundam Appl Toxicol.* 1995; 28(1):59-64.
51. Aboubakr M, Elbadawy M, Soliman A, El-Hewaity M. Embryotoxic and teratogenic effects of norfloxacin in pregnant female albino rats. *Adv Pharmacol Sci.* 2014; 2014:924706.

52. Corbett JW, Ko SS, Rodgers JD, Gearhart LA, Magnus NA, Bacheler LT, Diamond S, Jeffrey S, Klabe RM, Cordova BC, Garber S, Logue K, Trainor GL, Anderson PS, Erickson-Viitanen SK. Inhibition of clinically relevant mutant variants of HIV-1 by quinazolinone non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *J Med Chem.* 2000; 43(10):2019-30.
53. Moutier R, Tchang F, Caucheteux SM, Kanellopoulos-Langevin C. Placental anomalies and fetal loss in mice, after administration of doxycycline in food for tet-system activation. *Transgenic Res.* 2003; 12(3):369-73.
54. Shlopov BV, Stuart JM, Gumanovskaya ML, Hasty KA. Regulation of cartilage collagenase by doxycycline. *J Rheumatol.* 2001; 28(4):835-42.
55. Sadler TW, Rasmussen SA. Examining the evidence for vascular pathogenesis of selected birth defects. *Am J Med Genet A.* 2010; 152a(10):2426-36.
56. Brender JD, Werler MM, Shinde MU, Vuong AM, Kelley KE, Huber JC, Jr., Sharkey JR, Griesenbeck JS, Romitti PA, Malik S, Suarez L, Langlois PH, Canfield MA. Nitrosatable drug exposure during the first trimester of pregnancy and selected congenital malformations. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2012; 94(9):701-13.
57. Olshan AF, Faustman EM. Nitrosatable drug exposure during pregnancy and adverse pregnancy outcome. *Int J Epidemiol.* 1989; 18(4):891-9.
58. Gillatt PN, Palmer RC, Smith PL, Walters CL, Reed PI. Susceptibilities of drugs to nitrosation under simulated gastric conditions. *Food Chem Toxicol.* 1985; 23(9):849-55.
59. Inouye M, Murakami U. Teratogenic effect of N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine in mice. *Teratology.* 1978; 18(2):263-7.
60. Givelber HM, DiPaolo JA. Teratogenic effects of N-ethyl-N-nitrosourea in the Syrian hamster. *Cancer Res.* 1969; 29(5):1151-5.

61. Muanda FT, Sheehy O, Berard A. Use of antibiotics during pregnancy and risk of spontaneous abortion. *Cmaj*. 2017; 189(17):E625-e33.
62. Svensson E, Ehrenstein V, Norgaard M, Bakketeig LS, Rothman KJ, Sorensen HT, Pedersen L. Estimating the proportion of all observed birth defects occurring in pregnancies terminated by a second-trimester abortion. *Epidemiology*. 2014; 25(6):866-71.
63. Perneger TV. What's wrong with Bonferroni adjustments. *Bmj*. 1998; 316(7139):1236-8.
64. Rothman KJ. No adjustments are needed for multiple comparisons. *Epidemiology*. 1990; 1(1):43-6.
65. Laberge AM, Michaud J, Richter A, Lemyre E, Lambert M, Brais B, Mitchell GA. Population history and its impact on medical genetics in Quebec. *Clin Genet*. 2005; 68(4):287-301.
66. Zhao JP, Sheehy O, Berard A. Regional Variations in the Prevalence of Major Congenital Malformations in Quebec: The Importance of Fetal Growth Environment. *J Popul Ther Clin Pharmacol*. 2015; 22(3):e198-210.
67. Berard A, Lacasse A. Validity of perinatal pharmacoepidemiologic studies using data from the RAMQ administrative database. *Can J Clin Pharmacol*. 2009; 16(2):e360-9.

Figure 1. Flow chart of the selection of the study population selection.

** Among 2002 pregnancies exposed to known teratogen, 547 were exposed to clomiphene (27.3%), 524 to anticonvulsants (26.1%), 236 to angiotensin-converting-enzyme inhibitor or angiotensin receptor blocker (11.8%), 161 to statins (8%), 105 to lithium (5.2%) , 78 to retinoid and derivatives (3.9%) , 44 to coumarin anticoagulants (2.2%) , 120 to antithyroid drugs (6.0%), 89 to diclofenac sodium (4.4%) and 98 to other teratogens (5.1%)

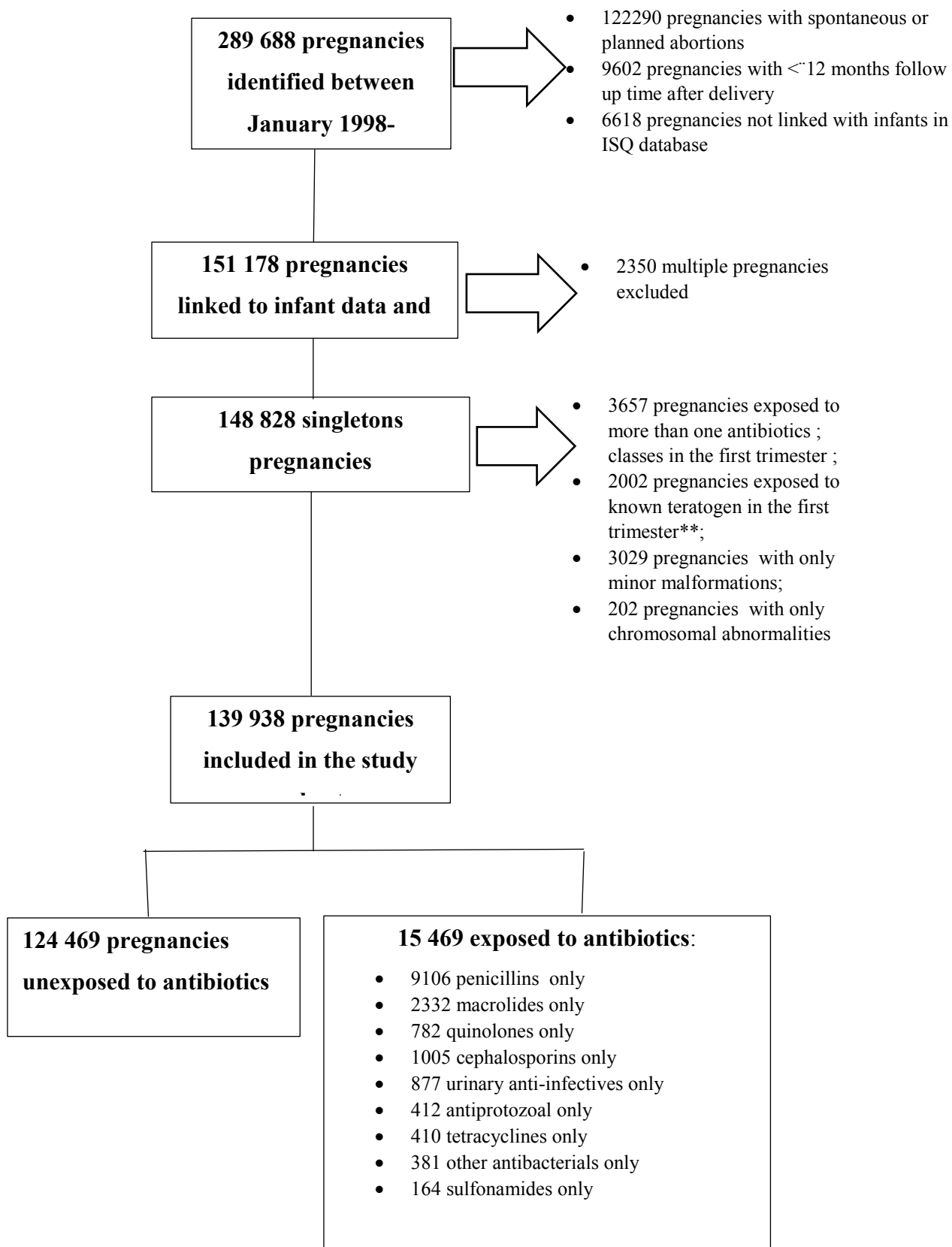


Figure 1. Flow chart of the selection of the study population selection.

** Among 2002 pregnancies exposed to known teratogen, 547 were exposed to clomiphene (27.3%), 524 to anticonvulsants (26.1%), 236 to angiotensin-converting-enzyme inhibitor or angiotensin receptor blocker (11.8%), 161 to statins (8%), 105 to lithium (5.2%) , 78 to retinoid and derivatives (3.9%) , 44 to coumarin anticoagulants (2.2%) , 120 to antithyroid drugs (6.0%), 89 to diclofenac sodium (4.4%) and 98 to other teratogens (5.1%)

Table 1. Study characteristics

Study characteristics	Non exposed n=124469	Penicillins n=9106	Macrolides n=2332	Cephalo- sporines n=1005	Quinolones n=782	Sulfonamides n=164	Tetracyclines n=410	Other antibacterials ^a n=381	Anti- protozoals n=412	Urinary anti- infectives n=877	p- value
Pregnancy related :											
Gestational age (weeks), mean (± SD)	38.9 ±1.8	38.7 ±1.9	38.7 ±2.0	38.8±1.8	38.7±1.9	39.0±1.6	38.8±2.1	38.6±1.9	38.6±2.3	38.7±1.7	<.0001
Newborn gender (male), n (%)	63918 (51.4)	4619 (50.7)	1184 (50.8)	505 (50.3)	403 (51.5)	81 (49.4)	201 (49.0)	175 (45.9)	204 (49.5)	446 (50.9)	0.5274
Measure on the first day of gestation											
Maternal age, years, mean (± SD)	27.8 ±5.5	27.0±5.5	26.4±5.7	27.0±5.7	27.0±5.8	27.7±6.0	27.2±6.0	26.6±5.3	26.0±5.7	27.3±5.7	<.0001

Table 1 continued

Urban dweller, n (%)	101840 (81.8)	7487 (82.2)	1959 (84.0)	819 (81.5)	661 (84.5)	139 (84.8)	342 (83.4)	318 (83.5)	346 (84.0)	741 (84.5)	0.0237
Welfare recipient, n (%)	30411 (24.4)	2917 (32.0)	866 (37.1)	311 (24.4)	247 (31.0)	51 (31.1)	119 (29.0)	167 (48.8)	173 (42.0)	249 (28.4)	<.0001
Living alone, n (%)	18086 (14.5)	1719 (18.9)	545 (23.4)	178 (17.7)	184 (23.5)	38 (23.2)	101 (24.6)	97 (25.5)	135 (32.8)	172 (19.6)	<.0001
Education (≤12 years), n (%)	51493 (41.4)	4623 (50.8)	1244 (53.3)	523 (52.0)	379 (48.5)	82 (50.0)	210 (51.2)	246 (64.6)	247 (60.0)	428 (48.9)	<.0001

Table 1 continued

Maternal chronic co-morbidities in the year before or during the first trimester of pregnancy:											
Diabetes, n (%)	1921 (1.5)	197 (2.2)	40 (1.7)	16 (1.6)	17 (2.2)	6 (3.7)	6 (1.5)	10 (2.7)	6 (1.5)	14 (1.6)	0.0005
Hypertension, n (%)	3053 (2.5)	309 (3.4)	98 (4.2)	39 (3.9)	24 (3.1)	4 (2.4)	15 (3.7)	13 (3.4)	7 (1.7)	35 (4.0)	<.0001
Thyroid disorders, n (%)	4437 (3.6)	371 (4.1)	92 (4.0)	44 (4.4)	26 (3.3)	4 (2.4)	25 (6.1)	19 (5.0)	9 (2.2)	38 (4.3)	0.0070
Asthma, n (%)	14296 (11.5)	1852 (20.3)	688 (30.0)	259 (25.8)	164 (21.0)	29 (17.7)	68 (16.6)	66 (17.3)	63 (15.3)	144 (16.4)	<.0001
Depression, n (%)	16403 (13.2)	1716 (18.8)	501 (21.5)	193 (19.2)	180 (23.0)	43 (26.2)	81 (19.8)	66 (17.3)	79 (19.2)	156 (17.8)	<.0001
Endometriosis, n (%)	803 (0.7)	79 (0.9)	17 (0.7)	15 (1.5)	11 (1.4)	1 (0.6)	7 (1.7)	3 (0.8)	7 (1.7)	8 (0.9)	<.0001

Table 1 continued

Polyarthritis rheumatoid and Systemic lupus erythematosus, n (%)	81 (0.07)	6 (0.07)	2 (0.09)	1 (0.10)	0 (0.00)	2 (1.2)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.11)	<.0001
Epilepsy, n (%)	681 (0.6)	72 (0.8)	23 (1.0)	5 (0.5)	12 (1.5)	2 (1.2)	5 (1.2)	7 (1.8)	5 (1.2)	11 (1.3)	<.0001
Maternal infections in the year before or during the first trimester of pregnancy:											
Urinary tract infection, n (%)	11707 (9.4)	1842 (20.2)	288 (12.4)	227 (22.6)	470 (60.1)	85 (51.8)	45 (11.0)	39 (10.2)	39 (9.5)	395 (45.0)	<.0001
Respiratory tract infection, n (%)	35945 (28.9)	5010 (55.0)	1367 (58.6)	550 (54.7)	343 (43.9)	70 (42.7)	124 (30.2)	124 (32.6)	117 (28.4)	316 (36.0)	<.0001

Table 1 continued

Sexually transmitted diseases, n (%)	4462 (3.6)	412 (4.5)	120 (5.2)	47 (4.7)	43 (5.5)	6 (3.7)	24 (5.9)	17 (4.5)	24 (5.8)	39 (4.5)	<.0001
Bacterial vaginosis, n (%)	9520 (7.7)	969 (10.6)	256 (11.0)	97 (9.7)	103 (13.2)	14 (8.5)	63 (15.4)	37 (9.7)	121 (29.4)	87 (9.9)	<.0001
Health services utilization in the year before pregnancy:											
Inpatient or emergency visit, n (%)	23743 (19.1)	1986 (21.8)	471 (20.2)	257 (25.6)	168 (21.5)	26 (15.9)	90 (22.0)	87 (22.8)	69 (16.8)	169 (19.3)	<.0001

Table 1 continued

No. of medications used other than anti-infective											
0	46894 (37.7)	1978 (21.7)	484 (20.8)	211 (21.0)	137 (17.5)	36 (22.0)	7 (17.6)	92 (24.2)	77 (18.7)	198 (22.6)	
1-2	27000 (21.7)	2160 (23.7)	559 (24.0)	215 (21.4)	185 (23.7)	41 (25.0)	105 (25.6)	97 (25.5)	105 (25.5)	212 (24.2)	
≥ 3	50575 (40.6)	4968 (54.6)	1289 (55.2)	579 (57.6)	460 (58.8)	87 (53.0)	233 (56.8)	192 (50.3)	230 (55.8)	467 (53.3)	<.0001

Table 1 continued

No. of visits to physicians											
0	15504 (12.5)	654 (7.2)	142 (6.1)	57 (5.7)	27 (3.5)	10 (6.1)	16 (3.9)	47 (12.4)	37 (9.0)	71 (8.1)	
1-2	16159 (13.0)	811 (8.9)	187 (8.0)	85 (8.5)	65 (8.3)	20 (12.2)	25 (6.1)	50 (13.1)	49 (11.9)	98 (11.2)	
≥3	92806 (74.5)	7641 (83.9)	2003 (85.9)	863 (85.8)	690 (88.2)	134 (81.7)	369 (90.0)	284 (74.5)	326 (79.1)	708 (80.7)	<.0001

SD, standard deviation

^a Other antibacterials included clindamycin and vancomycin

Table 2. Antibiotics classes and the risk of Major congenital malformations (MCMs) and organ specific MCMs⁺.

Types of malformations		Non exposed n=124469	Penicillins n=9106	Macrolides n=2332	Cephalosporines n=1005	Quinolones n=782	Sulfonamides n=164	Tetracyclines n=410	Other Antibacterials ^a n=381	Anti-protozoals n=412	Urinary anti-infectives n=877
Major congenital malformations	n,%	12225 (9.82 %)	894 (9.82 %)	265 (11.36 %)	116 (11.54 %)	92 (11.76 %)	14 (8.54 %)	43 (10.49 %)	60 (15.75 %)	47 (11.41 %)	96 (10.95 %)
	OR ⁺	1.00	0.96	1.08	1.12	1.08	0.64	1.04	1.34	1.10	1.02
	95 CI	Reference	(0.89-1.03)	(0.95-1.23)	(0.92-1.36)	(0.87-1.35)	(0.37-1.12)	(0.75-1.43)	(1.01-1.76)	(0.81-1.49)	(0.82-1.26)
Nervous system	n,%	725 (0.58%)	53 (0.58%)	16 (0.69 %)	6 (0.60 %)	6 (0.77 %)	2 (1.22 %)	2 (0.49%)	6 (1.57%)	0 (0.00 %)	9 (1.03 %)
	OR ⁺	1.00	0.92	1.00	0.95	1.16	1.62	0.79	2.17	NA	1.59
	95 CI	Reference	(0.69-1.22)	(0.60-1.66)	(0.43-2.10)	(0.52-2.62)	(0.38-6.90)	(0.20-3.08)	(0.95-4.94)	NA	(0.81-3.14)
Eye, ear, face and neck	n,%	735 (0.59 %)	51 (0.56 %)	16 (0.69 %)	4 (0.40 %)	4 (0.51%)	2 (1.22 %)	1 (0.24 %)	2 (0.52 %)	2 (0.49 %)	5 (0.57 %)
	OR ⁺	1.00	0.92	1.12	0.63	0.82	1.84	0.40	0.91	0.88	0.95
	95 CI	Reference	(0.69-1.22)	(0.68-1.85)	(0.23-1.72)	(0.30-2.23)	(0.45-7.48)	(0.06-2.83)	(0.23-3.58)	(0.22-3.47)	(0.40-2.30)

Table 2 continued

Circulatory system	n,%	2817 (2.26 %)	225 (2.47 %)	58 (2.49 %)	33 (3.28 %)	18 (2.30 %)	3 (1.83 %)	11 (2.68 %)	17 (4.46 %)	14 (3.40 %)	27 (3.08 %)
	OR ⁺	1.00	1.02	0.99	1.35	0.89	0.61	1.13	1.55	1.36	1.24
	95 CI	Reference	(0.89-1.18)	(0.76-1.29)	(0.94-1.93)	(0.55-1.43)	(0.19-1.91)	(0.62-2.06)	(0.95-2.52)	(0.80-2.33)	(0.84-1.83)
Respiratory system	n,%	565 (0.45 %)	45 (0.49%)	14 (0.60 %)	8 (0.80 %)	5 (0.64 %)	1 (0.61 %)	4 (0.98 %)	5 (1.31 %)	2 (0.49 %)	2 (0.23 %)
	OR ⁺	1.00	1.03	1.15	1.61	1.33	1.00	2.12	2.12	0.97	0.46
	95 CI	Reference	(0.75-1.40)	(0.67-1.97)	(0.79-3.26)	(0.55-3.23)	(0.13-7.93)	(0.79-5.17)	(0.88-5.13)	(0.24-3.89)	(0.11-1.89)
Digestive system	n,%	1099 (0.88 %)	88 (0.97%)	35 (1.50 %)	10 (1.00 %)	11 (1.41 %)	1 (0.61 %)	3 (0.73 %)	4 (1.05 %)	5 (1.21 %)	9 (1.03 %)
	OR ⁺	1.00	0.99	1.46	0.99	1.33	0.52	0.75	0.88	1.13	1.01
	95 CI	Reference	(0.79-1.24)	(1.04-2.06)	(0.53-1.86)	(0.73-2.43)	(0.07-3.68)	(0.24-2.34)	(0.33-2.36)	(0.46-2.75)	(0.52-1.95)
Genital organs system	n,%	1150 (0.92 %)	75 (0.82 %)	18 (0.77%)	15 (1.49 %)	10 (1.28 %)	2 (1.22 %)	3 (0.73 %)	5 (1.31 %)	2 (0.49 %)	9 (1.03 %)
	OR ⁺	1.00	0.90	0.84	1.61	1.29	1.10	0.78	1.33	0.54	1.03
	95 CI	Reference	(0.71-1.14)	(0.52-1.34)	(0.96-2.70)	(0.64-2.57)	(0.26-4.56)	(0.24-2.53)	(0.55-3.21)	(0.13-2.18)	(0.53-2.01)

Table 2 continued

Urinary system	n,%	937 (0.75 %)	79 (0.87%)	23 (0.99 %)	10 (1.00 %)	14 (1.79 %)	0 (0.00 %)	3 (0.73%)	4 (1.05 %)	5 (1.21 %)	9 (1.25 %)
	OR ⁺	1.00	1.12	1.26	1.25	1.89	NA	0.98	0.94	1.53	1.32
	95 CI	Reference	(0.88-1.42)	(0.83-1.92)	(0.67-2.33)	(1.09-3.28)	NA	(0.31-3.10)	(0.34-2.63)	(0.63-3.71)	(0.72-2.42)
Musculoskeletal system	n,%	4856 (3.90 %)	335 (3.68 %)	103 (4.42 %)	48 (4.78 %)	28 (3.58 %)	5 (3.05 %)	21 (5.12 %)	29 (7.61 %)	15 (3.64 %)	35 (3.99 %)
	OR ⁺	1.00	0.91	1.05	1.16	0.83	0.58	1.28	1.52	0.86	0.92
	95 CI	Reference	(0.81-1.02)	(0.86-1.28)	0.86-1.55)	(0.57-1.21)	(0.24-1.42)	(0.82-2.00)	(1.03-2.22)	(0.51-1.44)	(0.65-1.29)
Cardiac malformations	n,%	2416 (1.94 %)	192 (2.11 %)	47 (2.02 %)	30 (2.99 %)	14 (1.79 %)	2 (1.22 %)	9 (2.20 %)	15 (3.94 %)	10 (2.43 %)	24 (2.74 %)
	OR ⁺	1.00	1.02	0.93	1.43	0.81	0.48	1.07	1.61	1.13	1.29
	95 CI	Reference	(0.87-1.18)	(0.69-1.25)	(0.98-2.08)	(0.48-1.39)	(0.12-1.95)	(0.55-2.07)	(0.96-2.71)	(0.60-2.12)	(0.86-1.95)
Ventricular/ atrial septal defect	n,%	1868 (1.50 %)	150 (1.65 %)	35 (1.50 %)	23 (2.29 %)	13 (1.66 %)	1 (0.61 %)	9 (2.20 %)	13 (3.41 %)	8 (1.94 %)	16 (1.82 %)
	OR ⁺	1.00	1.02	0.90	1.41	0.97	0.31	1.39	1.81	1.18	1.09
	95 CI	Reference	(0.86-1.21)	(0.64-1.27)	(0.93-2.13)	(0.56-1.68)	(0.04-2.23)	(0.72-2.69)	(1.04-3.14)	(0.58-2.40)	(0.66-1.80)
Craniosynostosis	n,%	633 (0.51%)	41 (0.45%)	15 (0.64 %)	9 (0.90 %)	3 (0.38 %)	0 (0.00 %)	1 (0.24 %)	3 (0.79 %)	3 (0.73 %)	2 (0.23 %)
	OR ⁺	1.00	0.94	1.26	1.82	0.77	NA	0.49	1.19	1.37	0.43
	95 CI	Reference	(0.68-1.29)	(0.75-2.12)	(0.94-3.54)	(0.25-2.40)	NA	(0.07-3.47)	(0.38-3.72)	(0.43-4.37)	(0.11-1.72)

Table 2 continued

Cleft palate	n,%	194 (0.16 %)	13 (0.14 %)	7 (0.30 %)	3 (0.30 %)	1 (0.13 %)	0 (0.00 %)	1 (0.24 %)	2 (0.52 %)	0 (0.00%)	1 (0.11 %)
	OR ⁺	1.00	0.84	1.70	1.70	0.80	NA	1.56	2.98	NA	0.71
	95 CI	Reference	(0.47- 1.49)	(0.80- 3.60)	(0.54- 5.38)	(0.11- 5.73)	NA	(0.22-11.23)	(0.72-12.30)	NA	(0.10-5.21)

Note: CI, confidence interval; OR, odds ratio; ^aOther antibacterials included clindamycin and vancomycin, ⁺Adjusted for the following variables: maternal age on the 1DG, maternal marital status (living alone or cohabiting), receipt of social assistance during pregnancy, calendar year of delivery , Infant gender, education level in years (≤ 12 or >12), and area of residence on the 1DG (urban or rural); maternal chronic co-morbidities assessed using physician-based diagnoses or filled prescriptions of related medications in the year before and during the first trimester of pregnancy (chronic hypertension, depression, diabetes mellitus , asthma, epilepsy, polyarthritis rheumatoid and systemic lupus erythematosus, thyroid disorders), endometriosis and maternal infections(urinary tract infection, respiratory tract infection, bacterial vaginosis, and sexually transmitted diseases) assessed using physician-based diagnoses in the year before and during the first trimester of pregnancy ; Use of healthcare services in the year before pregnancy; Significant prevalence OR were bolded

Table 3. Antibiotics types and the risk of Major congenital malformations (MCMs) and organ specific MCMs+**

types of malformations		Non - exposed n=124469	Amoxicilli n n= 5950	Amoxicillin + potassium clavulanate n=68	Phenoxy-Methyl penicilline n=854	Azithro-mycin n=883	Clarithro-mycin n=658	Erythro-mycin n=697	Ciprofloxa-cin n=608	Norflo-xacin n=37	Levofloxac in n=70
Major congénital malformations	n,%	12225 (9.82 %)	584 (9.82 %)	2 (2.94 %)	103 (12.06 %)	118 (13.36 %)	77 (11.70 %)	64 (9.18 %)	71 (11.68 %)	3 (8.11 %)	6 (8.57 %)
	OR ⁺	1.00	0.96	0.37	0.95	1.20	1.11	0.98	1.08	0.79	0.85
	95 CI	Reference	(0.88-1.05)	(0.08-1.36)	(0.77-1.17)	(0.98-1.46)	(0.87-1.41)	(0.75-1.27)	(0.84-1.40)	(0.24-2.57)	(0.37-1.97)
Nervous system	n,%	725 (0.58%)	33 (0.55%)	1 (1.47 %)	11 (1.29 %)	8 (0.91%)	4 (0.61%)	2 (0.29%)	5 (0.82 %)	0 (0.00 %)	0 (0.00 %)
	OR ⁺	1.00	0.87	2.63	1.85	1.24	0.87	0.46	1.30	NA	NA
	95 CI	Reference	(0.61-1.25)	(0.36-18.98)	(1.01-3.39)	(0.60-2.55)	(0.32-2.34)	(0.11-1.90)	(0.54-3.15)	NA	NA

Table 3 continued

Eye, ear, face and neck	n,%	735 (0.59 %)	36 (0.61 %)	0 (0.00 %)	2 (0.23 %)	8 (0.91%)	4 (0.61%)	4 (0.57%)	3 (0.49 %)	0 (0.00 %)	0 (0.00 %)
	OR ⁺	1.00	1.00	NA	0.36	1.46	0.96	1.00	0.79	NA	NA
	95 CI	Reference	(0.71-1.40)	NA	(0.09-1.51)	(0.72-2.97)	(0.36-2.54)	(0.38-2.67)	(0.25-2.55)	NA	NA
Circulatory system	n,%	2817 (2.26 %)	143 (2.40 %)	0 (0.00 %)	27 (3.16 %)	24 (2.72 %)	16 (2.43 %)	17 (2.44 %)	14 (2.30 %)	1 (2.70 %)	1 (1.43 %)
	OR ⁺	1.00	1.00	NA	1.08	1.01	0.96	1.09	0.91	1.07	0.59
	95 CI	Reference	(0.84-1.20)	NA	(0.73-1.59)	(0.67-1.52)	(0.59-1.58)	(0.67-1.78)	(0.53-1.55)	(0.14-8.31)	(0.08-4.24)
Respiratory system	n,%	565 (0.45 %)	30 (0.50 %)	0 (0.00 %)	1 (0.12%)	6 (0.68%)	4 (0.61%)	4 (0.57%)	3 (0.49 %)	0 (0.00 %)	0 (0.00 %)
	OR ⁺	1.00	1.05	NA	0.18	1.18	1.12	1.26	1.03	NA	NA
	95 CI	Reference	(0.72-1.53)	NA	(0.02-1.27)	(0.52-2.70)	(0.41-3.07)	(0.46-3.44)	(0.33-3.22)	NA	NA
Digestive system	n,%	1099 (0.88 %)	54 (0.91%)	0 (0.00%)	15 (1.76 %)	15 (1.70 %)	10 (1.52 %)	10 (1.43 %)	10 (1.64 %)	0 (0.00 %)	1 (1.43 %)
	OR ⁺	1.00	0.93	NA	1.52	1.54	1.44	1.56	1.61	NA	1.55
	95 CI	Reference	(0.70-1.23)	NA	(0.91-2.55)	(0.92-2.60)	(0.77-2.70)	(0.83-2.92)	(0.86-3.03)	NA	(0.22-11.13)

Table 3 continued

Genital organs system	n,%	1150 (0.92 %)	44 (0.74%)	1 (1.47 %)	9 (1.05 %)	9 (1.02%)	7 (1.06%)	2 (0.29 %)	7 (1.15 %)	1 (2.70 %)	0 (0.00 %)
	OR ⁺	1.00	0.81	2.16	0.98	1.04	1.15	0.34	1.14	2.64	NA
	95 CI	Reference	(0.59-1.09)	(0.29-15.94)	(0.51-1.89)	(0.54-2.01)	(0.55-2.42)	(0.08-1.40)	(0.49-2.67)	(0.34-20.36)	NA
Urinary system	n,%	937 (0.75 %)	58 (0.97%)	0 (0.00 %)	8 (0.94 %)	12 (1.36 %)	2 (0.30 %)	9 (1.29 %)	9 (1.48 %)	1 (2.70 %)	2 (2.86%)
	OR ⁺	1.00	1.27	NA	0.79	1.49	0.40	2.12	1.49	3.26	4.24
	95 CI	Reference	(0.97-1.67)	NA	(0.39-1.59)	(0.84-2.64)	(0.10-1.58)	(1.08-4.17)	(0.75-2.96)	(0.46-22.93)	(1.00-18.01)
Musculoskeletal system	n,%	4856 (3.90 %)	230 (3.87 %)	0 (0.00 %)	36 (4.22 %)	48 (5.48%)	30 (4.56%)	25 (3.59%)	23 (3.78%)	0 (0.00 %)	0 (0.00 %)
	OR ⁺	1.00	0.97	NA	0.78	1.17	1.07	1.03	0.89	NA	NA
	95 CI	Reference	(0.84-1.11)	NA	(0.56-1.10)	(0.87-1.57)	(0.74-1.54)	(0.68-1.53)	(0.58-1.36)	NA	NA
Cardiac malformations	n,%	2416 (1.94 %)	117 (1.97 %)	0 (0.00 %)	25 (2.93 %)	19 (2.15 %)	12 (1.82 %)	15 (2.15 %)	11 (1.81 %)	1 (2.70 %)	1 (1.43 %)
	OR ⁺	1.00	0.96	NA	1.19	0.95	0.84	1.11	0.84	1.24	0.70
	95 CI	Reference	(0.79-1.18)	NA	(0.80-1.77)	(0.60-1.50)	(0.48-1.49)	(0.66-1.87)	(0.46-1.54)	(0.16-9.63)	(0.10-5.02)

Table 3 continued

Ventricular/ atrial septal defect	n,%	1868 (1.50 %)	93 (1.56%)	0 (0.00 %)	18 (2.11 %)	14 (1.59%)	9 (1.37%)	11 (1.58%)	10 (1.64%)	1 (2.70%)	1 (1.43%)
	OR ⁺	1.00	0.98	NA	1.10	0.91	0.82	1.05	0.98	1.62	0.92
	95 CI	Reference	(0.79- 1.22)	NA	(0.69- 1.76)	(0.53- 1.56)	(0.43- 1.59)	(0.58- 1.92)	(0.52- 1.84)	(0.21-12.74)	(0.13-6.62)
Craniosyno- stosis	n,%	633 (0.51%)	27 (0.45%)	0 (0.00 %)	3 (0.35%)	8 (0.91%)	4 (0.61%)	3 (0.43%)	1 (0.16%)	0 (0.00 %)	0 (0.00 %)
	OR ⁺	1.00	0.95	NA	0.49	1.52	1.24	1.01	0.33	NA	NA
	95 CI	Reference	(0.64- 1.41)	NA	(0.15- 1.54)	(0.74- 3.11)	(0.46- 3.31)	(0.32- 3.17)	(0.05- 2.26)	NA	NA
Cleft palate	n,%	194 (0.16 %)	5 (0.08%)	0 (0.00 %)	3 (0.35%)	2 (0.23%)	2 (0.30%)	3 (0.43%)	1 (0.16%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
	OR ⁺	1.00	0.48	NA	1.91	1.27	1.57	2.49	1.01	NA	NA
	95 CI	Reference	(0.20- 1.19)	NA	(0.60- 6.07)	(0.32- 5.08)	(0.39- 6.41)	(0.80- 7.74)	(0.14- 7.22)	NA	NA

Note: CI, confidence interval; OR, odds ratio ;*individual antibiotics : amoxicillin, amoxicillin/potassium-clavulanate, phenoxymethylpenicilline, azithromycin, clarithromycin, ciprofloxacin, norfloxacin, levofloxacin, erythromycin, ⁺Adjusted for the following variables: maternal age on the 1DG, maternal marital status (living alone or cohabiting), receipt of social assistance during pregnancy, calendar year of delivery , Infant gender, education level in years (≤ 12 or > 12), and area of residence on the 1DG (urban or rural); maternal chronic co-morbidities assessed using physician-based diagnoses or filled prescriptions of related medications in the

year before and during the first trimester of pregnancy (chronic hypertension, depression, diabetes mellitus , asthma, epilepsy, polyarthritis rheumatoid and systemic lupus erythematosus, thyroid disorders) , endometriosis and maternal infections (urinary tract infection, respiratory tract infection, bacterial vaginosis, and sexually transmitted diseases) assessed using physician-based diagnoses in the year before and during the first trimester of pregnancy , Use of healthcare services in the year before pregnancy;
Significant prevalence OR were bolded

Table 4. Antibiotics types and the risk of Major congenital malformations (MCMs) and organ specific MCMs+.**

Types of malformations		Non exposed n=124469	Moxifloxacin n= 55	Ofloxacin n=6	Doxycline n=164	Minocycline n=166	Clindamycin n=380	Cephalexin n=124	Nitrofurantoin n=874	TMP-SMX n=158	Metronidazole n=412
Major congenital malformations	n,%	12225 (9.82 %)	7 (12.73 %)	3 (50.00 %)	23 (14.02 %)	15 (9.04 %)	60 (15.79 %)	13 (10.48 %)	96 (10.98 %)	12 (7.59 %)	47 (8.57 %)
	OR ⁺	1.00	0.94	8.30	1.46	0.86	1.34	0.83	1.02	0.57	1.10
	95 CI	Reference	(0.42-2.11)	(1.60-43.00)	(0.93-2.28)	(0.50-1.46)	(1.02-1.77)	(0.47-1.46)	(0.82-1.26)	(0.31-1.03)	(0.81-1.49)
Nervous system	n,%	725 (0.58%)	1 (1.82%)	0 (0.00 %)	1 (0.61 %)	1 (0.60 %)	6 (1.58 %)	1 (0.81 %)	59 (1.03 %)	2 (1.27 %)	0 (0.00 %)
	OR ⁺	1.00	2.21	NA	1.00	0.94	2.19	1.17	1.64	1.75	NA
	95 CI	Reference	(0.25-19.45)	NA	(0.14-6.94)	(0.14-6.52)	(0.96-4.99)	(0.17-8.13)	(0.83-3.23)	(0.41-7.50)	NA
Eye, ear, face and neck	n,%	735 (0.59 %)	1 (1.82%)	0 (0.00 %)	1 (0.61 %)	0 (0.00 %)	2 (0.53 %)	0 (0.00 %)	5 (0.57 %)	0 (0.00 %)	2 (0.49 %)
	OR ⁺	1.00	2.85	NA	1.02	NA	0.90	NA	0.96	NA	0.88
	95 CI	Reference	(0.40-20.45)	NA	(0.14-7.54)	NA	(0.23-3.57)	NA	(0.40-2.31)	NA	(0.22-3.47)

Table 4 continued

Circulatory system	n,%	2817 (2.26 %)	2 (3.64 %)	0 (0.00 %)	9 (5.49 %)	2 (1.20 %)	17 (4.47 %)	4 (3.23 %)	27 (3.09 %)	3 (1.90 %)	14 (3.40 %)
	OR ⁺	1.00	1.20	NA	2.38	0.49	1.56	1.15	1.24	0.64	1.36
	95 CI	Reference	(0.28-5.09)	NA	(1.21-4.67)	(0.12-2.02)	(0.96-2.54)	(0.43-3.04)	(0.84-1.83)	(0.20-2.01)	(0.80-2.33)
Respiratory system	n,%	565 (0.45 %)	2 (3.64 %)	0 (0.00 %)	1 (0.61 %)	2 (1.20 %)	5 (1.32 %)	1 (0.81 %)	2 (0.23 %)	1 (0.63 %)	2 (0.49 %)
	OR ⁺	1.00	5.48	NA	1.31	2.62	2.13	1.32	0.47	1.02	0.97
	95 CI	Reference	(1.32-22.76)	NA	(0.18-9.34)	(0.65-10.56)	(0.88-5.16)	(0.19-9.14)	(0.12-1.90)	(0.13-8.09)	(0.24-3.89)
Digestive system	n,%	1099 (0.88 %)	0 (0.00 %)	0 (0.00 %)	1 (0.61 %)	1 (0.60 %)	4 (1.05 %)	2 (1.61 %)	9 (1.03 %)	1 (0.63 %)	5 (1.21 %)
	OR ⁺	1.00	NA	NA	0.62	0.62	0.88	1.42	1.04	0.55	1.13
	95 CI	Reference	NA	NA	(0.09-4.50)	(0.09-4.44)	(0.33-2.37)	(0.35-5.78)	(0.54-2.00)	(0.08-3.90)	(0.46-2.75)

Table 4 continued

Genital organs system	n,%	1150 (0.92 %)	1 (1.82 %)	1 (16.67 %)	2 (1.22 %)	0 (0.00 %)	5 (1.32 %)	2 (1.61 %)	9 (1.03 %)	2 (1.27 %)	2 (0.49 %)
	OR ⁺	1.00	1.75	17.40	1.33	NA	1.35	1.46	1.03	1.15	0.54
	95 CI	Reference	(0.24-12.51)	(1.52-198.82)	(0.31-5.64)	NA	(0.56-3.25)	(0.36-5.85)	(0.53-2.01)	(0.28-4.80)	(0.13-2.18)
Urinary system	n,%	937 (0.75 %)	0 (0.00 %)	1 (16.67 %)	1 (0.61 %)	1 (0.60 %)	4 (1.05 %)	0 (0.00 %)	11 (1.26 %)	0 (0.00%)	5 (1.21 %)
	OR ⁺	1.00	NA	22.69	0.80	0.80	0.94	NA	1.30	NA	1.53
	95 CI	Reference	NA	(2.88-335.32)	(0.11-5.84)	(0.11-5.94)	(0.34-2.63)	NA	(0.71-2.39)	NA	(0.63-3.71)
Musculoskeletal system	n,%	4856 (3.90 %)	3 (5.45 %)	1 (16.67 %)	11 (6.71 %)	8 (4.82 %)	29 (7.63 %)	5 (4.03 %)	35 (4.00 %)	4 (2.53 %)	15 (3.64 %)
	OR ⁺	1.00	0.95	4.42	1.72	1.16	1.67	0.76	0.92	0.48	0.86
	95 CI	Reference	(0.29-3.12)	(0.49-39.58)	(0.93-3.21)	(0.57-2.37)	(1.12-2.48)	(0.31-1.88)	(0.65-1.29)	(0.18-1.30)	(0.51-1.44)
Cardiac malformations	n,%	2416 (1.94 %)	1 (1.82 %)	0 (0.00 %)	8 (4.88 %)	1 (0.60 %)	15 (3.95 %)	3 (2.42 %)	24 (2.75 %)	2 (1.27 %)	10 (2.43 %)
	OR ⁺	1.00	0.72	NA	2.46	0.29	1.63	1.02	1.30	0.51	1.13
	95 CI	Reference	(0.10-5.25)	NA	(1.21-4.99)	(0.04-2.10)	(0.97-2.74)	(0.33-3.14)	(0.86-1.96)	(0.13-2.05)	(0.60-2.12)

Table 4 continued

Ventricular/atrial septal defect	n,%	1868 (1.50 %)	1 (1.82 %)	0 (0.00%)	8 (4.88 %)	1 (0.60 %)	13 (3.42 %)	1 (0.81 %)	16 (1.83 %)	1 (0.63 %)	8 (1.94 %)
	OR ⁺	1.00	0.92	NA	3.19	0.38	1.81	0.44	1.10	0.33	1.18
	95 CI	Reference	(0.13-6.71)	NA	(1.57-6.48)	(0.05-2.67)	(1.04-3.16)	(0.06-2.98)	(0.67-1.82)	(0.05-2.35)	(0.58-2.40)
Craniosynostosis	n,%	633 (0.51%)	1 (1.82 %)	1 (16.67%)	0 (0.00 %)	1 (0.60 %)	3 (0.79%)	1 (0.81 %)	2 (0.23 %)	0 (0.00 %)	3 (0.73 %)
	OR ⁺	1.00	2.77	41.36	NA	1.17	1.19	1.18	0.43	NA	1.37
	95 CI	Reference	(0.39-19.51)	(4.57-374.20)	NA	(0.16-8.34)	(0.38-3.73)	(0.17-8.35)	(0.11-1.70)	NA	(0.43-4.37)
Cleft palate	n,%	194 (0.16 %)	0 (0.00 %)	0 (0.00 %)	0 (0.00 %)	1 (0.60 %)	2 (0.53 %)	0 (0.00 %)	1 (0.11 %)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
	OR ⁺	1.00	NA	NA	NA	4.01	2.95	NA	0.71	NA	NA
	95 CI	Reference	NA	NA	NA	(0.56-28.99)	(0.72-12.16)	NA	(0.10-5.21)	NA	NA

Note: CI, confidence interval; OR, odds ratio TMP-SMX, Trimethoprim/sulfamethoxazole ; ** individual antibiotics : cephalixin, moxifloxacin, ofloxacin, clindamycin, doxycycline, minocycline, erythromycin, metronidazole nitrofurantoin, ⁺Adjusted for the following variables: maternal age on the 1DG, maternal marital status (living alone or cohabiting), receipt of social assistance during

pregnancy, calendar year of delivery , Infant gender, education level in years (≤ 12 or > 12), and area of residence on the 1DG (urban or rural); maternal chronic co-morbidities assessed using physician-based diagnoses or filled prescriptions of related medications in the year before and during the first trimester of pregnancy (chronic hypertension, depression, diabetes mellitus , asthma, epilepsy, uterine malformations, polyarthritis rheumatoid and systemic lupus erythematosus, thyroid disorders), endometriosis and maternal infections (urinary tract infection, respiratory tract infection, bacterial vaginosis, and sexually transmitted diseases) assessed using physician-based diagnoses in the year before and during the first trimester of pregnancy ; Use of healthcare services in the year before pregnancy;

Significant prevalence OR were bolded

5.4 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

Publié dans BMC Medicine 2015 Aug 14;13:193.

Cet article est inclus dans la présente thèse avec l'autorisation des coauteurs et de l'éditeur.

Contribution

- Conception, sélection des études, extraction des données, évaluation de la qualité des études, interprétation des résultats et écriture du manuscrit sous la direction du Dr Bérard
- Analyse des données sous la direction du Dr Bérard

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.

Flory Tsobo Muanda^{1,2}, MD ; Sonia Chaabane^{1,2}, BSc; Takoua Boukhris^{1,2}, MSc; Fabiano Santos³, PhD ; Odile Sheehy², MSc; Sylvie Perreault¹, PhD ; Lucie Blais¹, PhD; Anick Bérard^{1,2}, PhD.

Affiliations

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

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

³Faculty of medicine, McGill University, Montreal, Quebec, Canada

Corresponding author:

Dr Anick Bérard, Research Chair on Medications, Pregnancy and Lactation, Faculty of Pharmacy, University of Montreal and Director of Research Unit on Medications and Pregnancy, Research Center CHU Ste-Justine 3175, Côte-Sainte-Catherine, Montréal (Québec), Canada ,H3T 1C5; email address: anick.berard@umontreal.ca; telephone : 001 514 345-4931 poste 4363, Montreal, Canada.

Abstract

Background: It is known that antimalarial drugs reduce the risk of low birth weight in pregnant patients. However, a previous Cochrane review did not evaluate whether the level of anti-malarial drug resistance could modify the protective effect of antimalarial drugs in this regard. In addition, no systematic review exists comparing current recommendations for malaria prevention during pregnancy in Africa to alternative regimens. Therefore, we conducted a

comprehensive systematic review and meta-analysis to assess the efficacy of antimalarial drugs for malaria prevention during pregnancy in reducing the risk of low birth weight.

Methods: We searched PubMed, EMBASE, and the Cochrane Central Register of Controlled Trials for articles published up to November 21, 2014 in English or French languages and identified additional studies from references lists. We included randomized and quasi-randomized studies reporting low birth weight as one of their outcomes. We extracted data and assessed the risk of bias in selected studies. All pooled analyses were based on a random effect model and we used a funnel plot and trim and fill method to test and adjust for publication bias.

Results: A total of 25 studies met the inclusion criteria (37,981 subjects). Compared to no use, all combined antimalarial drugs were associated with a 27% (RR 0.73, 95% CI 0.56 to 0.97, ten studies) reduction in the risk of low birth weight. The level of antimalarial drug resistance modified the protective effect of antimalarial drug used for prevention of low birth weight during pregnancy. Sulfadoxine-pyrimethamine was not associated with a reduction in the risk of low birth weight in region where the prevalence of the dihydropteroate-synthase 540E mutation exceeds 50 %.(RR 0.99, 95% CI 0.80 to 1.22, three studies). The risk of low birth weight was similar when sulfadoxine-pyrimethamine was compared to mefloquine (RR 1.05, 95% CI 0.86 to 1.29, two studies)

Conclusion: Prophylactic antimalarial drugs and specifically sulfadoxine–pyrimethamine may no longer protect against the risk of low birth weight in areas of high level resistance. There are currently no suitable alternative drugs to replace sulfadoxine-pyrimethamine for malaria prevention during pregnancy in Africa.

Keywords: Randomized controlled trials; systematic review; meta-analysis, malaria

Background

Low birth weight (LBW) is defined as a birth weight of a live born infant of less than 2,500 g (5.5 pounds) regardless of gestational age [1]. LBW is one of the leading causes of neonatal and infant mortality in the world and may be the result of a short gestational period, intrauterine growth restriction (IUGR), or a combination of both events [1]. Infants born with this adverse outcome are at higher risk of early growth retardation, infectious diseases, developmental delay, and death during infancy and chronic disease in adulthood [2, 3]. It is estimated that over 4 millions of children are born each year with LBW in Africa where malaria infection accounts for up to 560 000 (14%) LBW infants and 11% of LBW-related infant mortality [4]. Malaria is a mosquito-borne infectious disease transmitted by a parasitic protozoan in the Plasmodium family. This disease leads to maternal anemia and placental parasitemia which are both known risk factors for LBW. This may explain the high LBW prevalence observed in regions where malaria is endemic, and hence making the disease a potentially modifiable necessary cause of LBW. Therefore, the use of antimalarial drugs appears to be one of the most appropriate interventions to prevent the deleterious effect of malaria during pregnancy and to reduce child mortality as recommended by the Millennium Development Goal (MDG) [5].

A recent Cochrane review published in 2014 reported that compared to placebo, prophylactic antimalarial drugs use during pregnancy reduced the risk of LBW by 27% among women in their first or second pregnancy [6]. Previously, another meta-analysis showed that the use of three or more doses of sulfadoxine-pyrimethamine compared to two doses was associated with a reduction of the risk of LBW by 23% among HIV negative women [7]. World health organization (WHO) guidelines for the treatment of malaria recommend that first line treatment

should be changed if the total failure rate exceeds 10 % [8]. Current evidence suggests that the efficacy of antimalarial drugs in preventing LBW may decrease with plasmodium resistance [9] but the threshold at which these drugs will fail to reduce the risk of LBW remains unclear. An earlier meta-analysis published in 2007 showed that level of drug resistance had no effect on the efficacy of intermittent preventive treatment with sulfadoxine-pyrimethamine in reducing the risk of LBW. However, the range of resistance (19-26%) identified in those studies was narrow which limited the generalisability of this finding [10]. In contrast, a cohort study conducted in central Africa in 2012 showed that the level of drug resistance may modify the effectiveness of sulfadoxine pyrimethamine. However, this result should be interpreted with caution given the study design limitations [11]. In addition, it is currently known that high prevalence of quintuple mutation (dihydropteroate synthase 540 E mutation, dhps 540E) and sextuple mutation (additional dhps 581G or dihydrofolate reductase, dhfr 164L mutation to quintuple mutation) in *Plasmodium falciparum* infections may interfere with sulfadoxine-pyrimethamine effectiveness [12-15] . The 2014 Cochrane review did not evaluate drug resistance as modifier of the protective effect of antimalarial drugs in reducing the risk of LBW. In addition, there is a lack of head-to-head randomized controlled trials (RCTs) that evaluate potential alternatives to intermittent preventive treatment (IPTp) with sulfadoxine-pyrimethamine. However, given increasing of resistance to this drug, some head-to-head RCTs comparing sulfadoxine-pyrimethamine to mefloquine or antibiotics have been published recently [16-18] but no updated synthesis including these new trials are available in the literature.

Therefore, the objectives of our systematic review were (1) to quantify the protective effect of antimalarial drugs used for prevention during pregnancy in reducing the risk of LBW as compared to no use of antimalarial drugs; (2) to examine whether level of drug resistance and

gravity could modify the protective effect of antimalarial drugs in reducing the risk of LBW;(3) to evaluate the risk of LBW associated with the use of three doses or more of the main types of antimalarial drugs as compared to the use of two doses of these drugs; (4) to compare the risk of LBW between women taking sulfadoxine-pyrimethamine and those taking different antimalarial drugs alternatives for malaria prevention during pregnancy.

Method

Data sources and Search strategy

We followed the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis (PRISMA) [19]. For a completed PRISMA checklist, see Additional file 1. We systematically searched PubMed, Embase and the Cochrane Central Register of Controlled Trials for all relevant articles reporting associations between LBW and gestational exposure to antimalarial used for prevention during pregnancy up to November 21, 2014 with the following key words: "malaria", and "low birth weight". Details on the search strategy for PubMed are available and described in Additional file 2. The search strategies for other databases are available upon request. The reference lists of retrieved articles were reviewed in order to identify studies that were not obtained from the preliminary literature.

Study selection

Eligibility criteria for study selection included: (1) Randomized controlled trial (RCTs) and quasi-randomized controlled trial containing data of pregnant women exposed to any type of antimalarial drugs used for malaria prevention, as well as a control group (no use of antimalarial drug, placebo or other type of antimalarial) and with data reporting the outcome of interest (LBW). RCTs were defined as clinical trials in which individuals or other units were assigned to different treatment groups using randomization allocation such as random number,

computer-generated random sequences, coin tossing, and draw lots. Quasi-randomized studies are clinical trials in which individuals or other units are assigned to different treatment groups using non-strictly random methods of allocation. Example of quasi random methods of assignments include alternation, date of birth and medical record number [20]; (2) studies published in French or English and (3) studies that reported a *Plasmodium falciparum* infection. We excluded observational studies (cohort, case control and cross-sectional studies); case reports, case series, and unpublished data (grey literature). Studies conducted among HIV infected women were also discarded. Indeed, a recent meta-analysis that included HIV positive pregnant women was available in the literature [7] and since then only one head to head RCT conducted among HIV positive pregnant women has been published [21].

After the initial search strategy, two independent reviewers (FTM and AB) used the inclusion and exclusion criteria to screen titles of abstracts and assessed only full texts of relevant texts for eligibility. Disagreements were resolved by consensus. All studies which did not meet inclusion criteria were excluded with reasons provided in a flow chart (Figure 1).

Data extraction

Two investigators (FTM and AB) extracted the following information in a standardized form: first author's name, publication year, period of study, location, study design, number of women enrolled, risk of LBW in exposed and control group, dropout rates in each trial, local malaria transmission rates and level of antimalarial drug resistance (clinical and molecular resistance). Clinical resistance to antimalarial drugs were defined by treatment failures rates at day 14 or 28 in symptomatic children aged 6-59 months in the study region [22]. If available, data on transmission level and therapeutic failure to antimalarial drugs in children aged 6-59 months in the study region were collected from each RCT included in our review.

We used this subpopulation to evaluate efficacy of antimalarial drugs given that most of RCTs included in our review were carried out when assessment of efficacy of these drugs was using children under five years old of age. Moreover, a previous meta-analysis also used a therapeutic failure rate in children under five years old to assess the effect of sulfadoxine-pyrimethamine resistance on the efficacy of intermittent preventive therapy for malaria control during pregnancy [10]. Molecular resistance to sulfadoxine-pyrimethamine was defined by the prevalence of molecular markers of *Plasmodium Falciparum* resistance to sulfadoxine-pyrimethamine (dhps540E) in symptomatic children aged 6-59 months. We used data obtained from a database that mapped dhfr and dhps genes distribution associated with sulfadoxine-pyrimethamine resistance in Africa [9, 12, 23]. This map is currently used as a tool to track the spatial extent and temporal patterns of sulfadoxine-pyrimethamine resistance mutations across the African continent [12]. This method is the gold standard for monitoring antimalarial drug efficacy and help policy makers shape recommendations for malaria treatment and prophylaxis [24]. Risk ratios (intention to treat and per-protocol estimates) along with 95% confidence interval (CI) were extracted from all included studies. When the measure of association was not reported, we calculated unadjusted risk ratios (RR) by means of Mantel-Haenszel chi squared test. Therefore, we used RR as the main effect measure in this review.

Risk of bias in individual study

The risk of bias for each study included in the review was assessed independently by two authors using the Cochrane collaboration's tool for assessing risk of bias of randomized clinical trials [25] and disagreement was resolved through consensus after discussion in integrative session. This tool covers six bias domains: (1) sequence generation describe the method used to generate the allocation sequence in sufficient detail to allow an assessment of

whether it should produce comparable groups; (2) allocation concealment describe the method used to conceal the allocation sequence in sufficient detail to determine whether intervention allocations could have been foreseen before or during enrolment; (3) blinding of participants and personnel describe all measures used, if any, to blind trial participants and researchers from knowledge of which intervention a participant received; (4) incomplete outcome data describe the completeness of outcome data for each main outcome including attrition and exclusions from the analysis; (5) selective reporting describe how selective outcome reporting was examined and what was found; and (6) other source of bias describe any important concerns about bias not covered in the other domains in the tool [25]. Based on empirical and theoretical considerations [26], RCTs with inadequate random sequence generation, allocation concealment, attrition [27] or reporting bias were considered studies with a high risk of bias. When sufficient information was not provided on these different domains of bias to allow a definite judgement, we considered that the risk of bias was unclear. In contrast, when a study was free of these biases, we considered the risk of bias as low.

Statistical analysis

We calculated the summary risk ratio (RR) and 95% confidence intervals (CI) using a random-effects model (method of Der simonian & Laird) due to differences between study populations and interventions [28]. This model considers the variation within and between RCTs in their calculation of the overall effect size [20]. Given that RCTs included in our review were carried out across different countries in Africa with different populations, interventions and with different level of antimalarial drugs resistance as well [9, 12, 23] , we assumed that the random effect model was the most appropriate model to calculate the summary estimate for all analyses. In sensitivity analysis, we used a fixed effect model to test the robustness of our findings [20].

Pooled estimates of each meta-analysis and estimates of individual study also with their 95% CI were presented in a Forest plot. Heterogeneity was explored graphically and quantified with the I^2 statistic that provide the percentage of the variability in effect estimates that is due to heterogeneity rather than sampling error (chance) [29]. When the value of I^2 statistic was found to be higher than 50% representing significant heterogeneity [20], we identified outlier using a Galbreith plot. We attempted to explain this heterogeneity by stratification according to the level of clinical resistance to antimalarial drugs (treatment failures rates in symptomatic children at day 14 or 28), gravidity and risk of bias of studies included. To investigate the association between clinical resistance and the efficacy of antimalarial drugs in reducing the risk of LBW, we used a 10 % threshold for treatment failure rate as the current cut-off recommended by WHO for policy change in malaria areas [8]. We also restricted our analysis in trials conducted in East Africa where the prevalence of the dihydropteroate-synthase 540E mutation (a proxy of high level of sulfadoxine-pyrimethamine resistance) exceeds 50% to examine the association between molecular resistance to sulfadoxine pyrimethamine and its efficacy in reducing LBW [23]. This threshold for molecular markers has also been used as recommended by the WHO stating that intermittent preventive treatment with sulfadoxine-pyrimethamine (IPTi) in children should not be implemented when the prevalence of the dhps 540E mutation among infected individuals exceeds 50%. We evaluated publication bias by visual inspection of a funnel plot (eye ball test) and by Egger's [30] and Begg's test [31] and we adjusted for possible publication bias by means of the trim and fill method [32]. We performed a sensitivity analysis with a fixed effect model (inverse variance method) and conducted additional analysis by removing outliers identified by Galbreith plot. We also investigate the influence of each individual study on the overall meta-analysis summary estimate after removal of each trial one at a time from the meta-

analysis. We quantified the difference between risk estimate of trials with low risk of bias compared to trials with high risk and unclear risk of bias using random-effects meta-regression in our main meta-analysis. Pooled analysis was based on intention to treat estimates when provided in the trial. Otherwise per protocol estimates were used. All analyses were done using STATA version 12.1.

Results

Study selection

A total of 1306 articles were initially identified. After removing duplicates, 818 articles remained for further consideration. Screening article titles and abstracts led to the exclusion of an additional 730 articles, and the assessment of 88 full-text articles for possible inclusion. After reviewing the reference list of eligible articles, five additional articles were added for possible inclusion. Of those 93 articles, 25 met the inclusion criteria [16-18, 33-54] and 68 were excluded. The list of the reasons for their exclusions is provided (figure 1). The flow of studies through the screening process of the review is shown in figure 1 and reported based on PRISMA guidelines.

Study characteristics

Data from 37,981 pregnant women across included studies (range: 266 to 5,775) were analysed in our review. Ten studies compared any type of antimalarial drug (chloroquine, sulfadoxine - pyrimethamine, mefloquine, dapson-pyrimethamine) to a placebo or no use of antimalarial drug; five studies compared three doses or more versus two doses of sulfadoxine - pyrimethamine; two studies compared weekly doses versus two doses of chloroquine; five studies compared IPT with sulfadoxine–pyrimethamine versus weekly chloroquine; two studies compared IPT with sulfadoxine–pyrimethamine versus IPT with mefloquine; The remaining

studies compared IPT with amodiaquine-sulfadoxine-pyrimethamine compared to IPT with sulfadoxine-pyrimethamine alone (one study); IPT with sulfadoxine-pyrimethamine versus daily cotrimoxazole (one study). The median dropout rate in studies included in the review was 14.1% (interquartile range (IQR), 8.55–21.45 %; range, 1.5–51%). The rate of women loss to follow up did not significantly differ between exposed and control group when reasons were provided in the study. Four trials showed significant difference in the rate of adverse event between exposed and control group [16, 40, 41, 47]. The first trial conducted by Clerk and colleagues showed that women taking amodiaquine-sulfadoxine-pyrimethamine were more likely to report an adverse event than were those taking sulfadoxine-pyrimethamine alone (RR 1.88, 95 % CI 1.70 to 2.07) but no woman was withdrawn from the study because of an adverse event [40]. The second trial carried out in Thailand by Nosten and colleagues reported a significant difference of the rate of stillbirth between women who were taking mefloquine compared to women exposed to a placebo ($p < 0.01$) in the first phase of the study but as this increase was unexpected, the author conducted a second phase in the trial and pooled the data from the two periods that showed no significant difference in the rate of stillbirth between exposed women to mefloquine and control women ($p = 0.13$) [47]. The third trial which was a multicentre study showed that the number of women with serious adverse event was higher in mefloquine group compared to sulfadoxine-pyrimethamine group but a causal relationship could not be established by members from the Data and Safety Monitoring Board (DSMB) of the trial [16]. The fourth trial conducted by Briand and colleagues in Benin showed that adverse event were more commonly associated with the use of mefloquine compared to sulfadoxine-pyrimethamine (prevalence, 78 % vs 32 %; P -value < 0.01) [41]. No significant differences in the rate of adverse event or foetal loss were found in the remaining studies [17, 18, 33-39, 42-

46, 48-54]. Ten trials (40%) reported using intention-to-treat analysis [17, 18, 33, 34, 42, 44, 45, 48, 50, 54]; two carried out (8%) a modified intention-to-treat analysis [16, 41] and the remaining thirteen studies (52%) used a Per-protocol analysis [35-40, 43, 46, 47, 49, 51-53]. A summary of included studies evaluating the use of antimalarial drugs for preventing malaria during pregnancy and the risk of LBW is shown in Table 1 (additional file 3).

Risk of bias in individual studies

Of the 25 studies included, only four studies (16 %) were considered as having a low risk of bias[16, 38, 50, 54] and seventeen (68%) studies were judged as presenting a high risk of bias.[17, 18, 33-37, 39, 44-49, 51-53] .The risk of bias was unclear in the remaining four studies (16%)[40-43] . A table 2 including the risk of bias of studies is available and described in additional file 4.

Synthesis of the results

Antimalarial drugs for prevention during pregnancy as compared to no use of antimalarial drug and risk of LBW: meta-analysis. When all combined antimalarial drugs used for prevention during pregnancy were compared to no use of antimalarial drug, we detected a significant 27% reduction in the risk of LBW (RR 0.73, 95% CI 0.56 to 0.97, I₂ = 70%, P-value <0.01, ten studies) (figure 2). As heterogeneity was high (I₂ statistics = 70%), we identified an outlier across the ten trials using a Galbreith plot (Additional file 4: figure S1). The excluded outlying study used a cluster randomized design in which the units of analysis (health centres) were not selected randomly; this may introduce a selection bias. In addition, statistical analysis did not take into account efficiently variability within and between clusters. This may explain why this study was an outlier in our analysis. After removal of this outlier, heterogeneity between studies decreased from 70% to 44.1% (RR 0.86, 95 % CI 0.70-1.05; I₂=44.1%, P-

value=0.074, nine studies) (Additional file 5: figure S2). There was a suggestion of a publication bias (Egger's test, P-value =0.033; Begg's test, P-value=0.032) (Additional file 5: figure S3) but the trim and fill method indicated no missing studies with a crude estimate similar to the adjusted estimate adjusted (Additional file 5: figure S4 and table 3). In a sensitivity analysis, we performed a meta-analysis using a fixed effect model that also showed a significant reduction in the risk of LBW when comparing all combined antimalarial drugs for prevention during pregnancy to no use of these drugs. (Additional file 5: figure S5). There was no influence of each individual study on the overall meta-analysis summary estimate after removal of each trial one at a time from the meta-analysis (Additional file 5: table 4). When we stratified according to the risk of bias, treatment effect estimate was different in each subgroup of risk of bias with overlapping confidence intervals (Test for heterogeneity between subgroups: P-value=0.075) (Additional file 5: figure S6) but no statistically significant difference between each risk estimates were seen after using a meta-regression analysis (P-value>0.05) (Additional file 5: table 5).

Association between level drug resistance and gravidity and the efficacy of antimalarial drugs in reducing low birth weight: meta-analysis

When all combined antimalarial drugs used for prevention during pregnancy were compared to no use of antimalarial drug according to the level of drug resistance based on therapeutic failures at day 14 or 28, we found a significant reduction in the risk of LBW in trials conducted in regions where the level of antimalarial drug resistance was less than 10% (RR 0.29, 95% CI 0.18-0.48, I²=0.0%, P-value=0.479, two studies) but not in trial conducted in region where the level of antimalarial drug resistance was over 10% (RR 0.92, 95% CI 0.65-1.31, I²=42.3%, P-value=0.177, three studies) (Test for heterogeneity between subgroups: P-

value <0.01) (figure 3). When sulfadoxine-pyrimethamine was compared to no antimalarial drug use in trials conducted in East Africa where the level of sulfadoxine-pyrimethamine resistance based on the prevalence of 540E mutation exceeds 50%, we found no significant reduction of the risk of LBW (RR 0.99, 95% CI 0.80-1.22; I²=0.0%, P-value=0.376 three studies) (Additional file 5: figure S7) . After stratifying by gravidity, we also noted a significant reduction in the risk of LBW in primigravidae and secundigravidae (RR 0.59, 95% CI 0.39-0.90, I²=72.4%, P-value=0.01, seven studies) but there was no reduction among higher-order multigravidae (RR 0.92, 95% CI 0.71-1.20; I²=16.5%, P-value=0.274, three studies), however confidence intervals overlapped (Test for heterogeneity between subgroups: P-value=0.102) (figure 3).

Three doses or more of the main types of antimalarial drugs as compared to two doses of these drugs and risk of LBW: meta-analysis

When three doses or more of sulfadoxine- pyrimethamine were compared to two doses of this drug, we found a significant 25% reduction in the risk of LBW (RR 0.75, 95 % CI 0.59-0.96, I² = 27.1 %, P-value=0.241, five studies) (figure 4). No evidence of publication bias was detected after inspection of the funnel plot (Egger's test, P-value = 0.901, Begg's test, P-value=1.000) (Additional file 5: figure S8). In a sensitivity analysis, a significant reduction of LBW was also found when using a fixed effect model. (RR 0.77, 95% CI 0.63-0.93, 27.1%, P-value=0.241, five studies) (Additional file 5: figure S9). There was no influence of each individual study on the overall meta-analysis summary estimate after removal of each trial one at a time from the meta-analysis (Additional file 5: table 6).

When weekly chloroquine chemoprophylaxis was compared to 2 doses of chloroquine, no significant reduction in the risk of LBW was found (RR 1.13, 95% CI 0.70- 1.83, two studies) (figure 4).

Sulfadoxine-pyrimethamine compared to antimalarial drugs alternatives for malaria prevention during pregnancy and risk of LBW: meta-analysis

Compared to chloroquine, sulfadoxine–pyrimethamine was significantly associated with a 40% reduction in the risk of LBW (RR 0.65, 95 % CI 0.50- 0.84, I² = 30.1 %, P-value= 0.221, six studies) (figure 5). After visual inspection of the funnel plot, there was no evidence of publication bias Egger’s test (P-value = 0.389) and Begg’s test (P-value=0.327) (Additional file 5: figure S10). In addition, we conducted a sensitivity analysis using a fixed effect model that showed a reduction of LBW when sulfadoxine-pyrimethamine was compared to chloroquine (RR 0.61, 95 % CI 0.48-0.77) (Additional file 5: figure S11).

When sulfadoxine–pyrimethamine were compared to mefloquine, the risk of LBW was similar between the two groups (RR 1.05, 95 % CI 0.86- 1.29, I² = 32.2 %, P-value= 0.225, two studies) (figure 5).

There was no association with a reduction in the risk LBW when sulfadoxine-pyrimethamine was compared to sulfomethoxazole–trimethoprim (RR 0.62, 95% CI 0.25- 1.52, one study) (figure 5). When the combination azithromycin–sulfadoxine-pyrimethamine was compared to sulfadoxine-pyrimethamine alone, we detected a significant reduction in the risk of LBW (RR 0.64, 95% CI 0.43- 0.97, one study) (figure 5).

Discussion

This systematic review and meta-analysis showed that antimalarial drugs used for malaria prevention during pregnancy was associated with a 27% reduction in the risk of LBW when compared to no use of these drugs. These findings corroborate previous Cochrane review that found an association between the use of these drugs and the reduction of the risk of LBW in women in their first and second pregnancy (RR 0.73, 95 % CI 0.61-0.87; 8 studies) [6]. Our reviews showed that antimalarial drugs were effective at reducing the risk of LBW in region where level of drug resistance was less than 10% but not in region with a level of drug resistance over 10%. However, our results should be interpreted with caution given the limited number of studies included in each sub-group. Similar findings were reported recently in a study showing that the effectiveness of sulfadoxine-pyrimethamine in preventing LBW varied with level of resistance to this medication [11]. In contrast, an earlier meta-analysis published in 2007 showed that evaluating sulfadoxine-pyrimethamine resistance on the efficacy of intermittent preventive therapy for malaria control during pregnancy found no association with the level of drug resistance [10]. However, this finding was based on a small number of studies conducted in region with a narrow range of resistance to sulfadoxine-pyrimethamine (19-26%) which may explain the lack of association. In addition, we demonstrated that sulfadoxine- pyrimethamine was not associated with a reduction in the risk of LBW in East Africa where the prevalence of the dihydropteroate-synthase 540E mutation exceeds 50%. . Moreover, the sextuple mutant parasite has also been recently reported in this region [12]. Indeed, it is known that these mutations may interfere with sulfadoxine-pyrimethamine effectiveness [12-15]. Three RCTs were included in our meta-analysis in East Africa [42, 50, 54]. The first one was conducted in Kabale in Uganda [50], a region where sextuple mutant haplotypes (dhps 540E mutation with

additional dhps 581G) were prevalent [12]. But, the second and third ones were performed in Mozambique where this mutation has not been reported yet [42, 54]. Nonetheless, as it might take five years in average between the collect of information on molecular markers and the date of publication of the results [12], the mutation might be present in Mozambique but not yet detected. In contrast, another meta-analysis comparing the risk of LBW between women taking three or more doses of sulfadoxine –pyrimethamine to those taking two doses reported similar risk of LBW in region with prevalence of dihydropteroate-synthase 540E mutation less or over 50% [7]. A possible explanation was that an extra dose of sulfadoxine-pyrimethamine compensate for any reductions in efficacy of the two-dose regimen resulting from a progressive decrease of the duration of post treatment prophylaxis. Nevertheless, this finding should be interpreted with caution. Indeed, it was based on a subgroup analysis with only two studies conducted in regions where the prevalence of dhps 540E mutation were over 50% and five studies conducted in regions where the prevalence of dhps 540E mutation were less than 50%. Therefore, a lack of statistical power could not be completely ruled out. However, the lack of association found in that study may also be explained by the fact that the two RCTs were conducted in regions where sextuple mutant parasites were absent. Of note, East Africa is also a region where the prevalence of HIV infection is high, therefore our findings highlights the need of addressing the association between HIV and malaria co-infection and the occurrence of adverse pregnancy outcome such as low birth weight. Our study failed to demonstrate an interaction between gravidity and the effect of antimalarial drugs on the risk of LBW; however, this finding should be interpreted with caution given the low statistical power.

Compared to two doses of sulfadoxine-pyrimethamine, three doses or more was significantly associated with a 25% reduction in the risk of LBW in this review. This result was

similar to a recent meta-analysis that showed a lower risk of LBW when three doses or more of sulfadoxine–pyrimethamine were compared to two doses. [7]

When sulfadoxine–pyrimethamine was compared to mefloquine, the most promising alternative for malaria prevention during pregnancy, the risk of LBW was similar between the two groups. In contrast when combination azithromycin–sulfadoxine–pyrimethamine was compared to sulfadoxine–pyrimethamine alone, we noted a 36% reduction in the risk of LBW. However, we could not draw a definite conclusion given the limited data available in the literature. Furthermore, additional medicines for the prevention of malaria in pregnancy are the subject of trials underway through the Malaria in Pregnancy Consortium (MiP)

To our knowledge, this is the most comprehensive and updated synthesis on all antimalarial drugs used for prevention of malaria during pregnancy and the risk of LBW. In addition, our study evaluated the association between antimalarial drug resistance (based on treatment failures of antimalarial drugs at day 14 or 28 and on the prevalence of molecular markers of sulfadoxine–pyrimethamine resistance in symptomatic children aged 6–59 months) and gravidity and the protective effect of antimalarial drugs in reducing LBW. Furthermore, we attempted to explain heterogeneity between the studies and performed sensitivity analyses that showed the robustness of our results. Nevertheless, this review has some limitations. First, measurement of antimalarial drug resistance was performed in infected children with acute malaria aged 6–59 months which may not reflect the true resistance in asymptomatic pregnant women as they might still have partial immunity. Given that, it is currently recommended to use asymptomatic pregnant women instead of children under five to assess the efficacy of IPTp with sulfadoxine–pyrimethamine at different study sites [55]. Therefore, efforts are made to test and incorporate this new approach within National Malaria Program across Africa [56]. However,

translating WHO recommendations into National malaria policy remains challenging. A study showed a discrepancy between current WHO recommendation during pregnancy and national malaria policy in five African countries. [57] Therefore, considering that no alternative for sulfadoxine-pyrimethamine will be available soon, the use of therapeutic failure to sulfadoxine-pyrimethamine in children under five years old still brings additional evidence to determine the threshold at which this drug fails to provide any benefit during pregnancy, especially in sites where data on molecular markers of *Plasmodium falciparum* resistance to sulfadoxine-pyrimethamine are not yet available or data on efficacy of IPTp with sulfadoxine-pyrimethamine measured among asymptomatic pregnant in malaria sentinel sites are lacking.[11]. Second, data on folic acid use, impregnated bednets or the pattern of transmission of malaria were not available for each study to assess whether these factors may affect the protective effect of antimalarial drug in reducing LBW. Third, about two thirds of the studies included in our systematic review had a high risk of bias; however, after stratification of studies according to the risk of bias (high, unclear and low risk of bias) in the main meta-analysis, we found no significant difference between risk estimates of each sub-group using a meta-regression analysis. Although, there was a limited number of RCTs in each stratum of risk of bias, a recent simulation study showed that linear regression models require only two subjects per variables for adequate estimation of regression coefficients, standard errors, and confidence intervals [58]. Given that a meta-regression concept is similar to simple linear regression [59], we are confident that our analysis gave an unbiased regression coefficient estimate even though it does not rule out a lack of statistical power. In addition, two out of four (50%) studies with low risk of bias included in our main meta-analysis were conducted in regions where the prevalence of dihydropteroate-synthase 540E exceeds 50%. This may also explain the

variability of the risk estimates between studies stratified according to the risk of bias (clinical heterogeneity). Fourth, the median dropout rate in studies included in the review was 14.1%. Furthermore, half of the studies reported using intent to treat analysis, but it was in fact an available case analysis because data were analysed according to the assigned intervention for every participant for whom the outcome was obtained and no missing data were imputed. This may introduce a selection bias and limit the generalizability of this finding. However, when the rate of loss to follow up and rate of adverse event and foetal loss was provided in those trials, there was no significant difference between the exposed group and the control group in our main meta-analysis. Fifth, we did not include unpublished data in our review which may introduce a reporting bias in meta-analyses. Nevertheless, there was no evidence of publication bias when using a funnel plot or a trim and fill method. Sixth, there was no control for the dose or the method of delivery of mefloquine (IPT or weekly) in the study conducted by Nosten and colleagues in Thailand which is a source of a potential bias. However, when each study was removed one at a time from the main meta-analysis, there was no influence of each individual study on the overall meta-analysis summary estimate. Seventh, the safety of antimalarial drugs during pregnancy is a concern. Despite the fact that many RCTs have reported antimalarial side effect, very few use appropriate methods of pharmacosurveillance to detect and evaluate safety signals. Therefore, there is a need to implement standardised methods of collecting and reporting adverse event in RCTs which will help to build a centralised pharmacovigilance database and identify efficiently safety concerns. Eighth, LBW may be a consequence of small for gestational age (SGA), (preterm birth) PTB or a combination of both. SGA are not systematically reported in RCTs as an outcome of interest. In our review, only one RCT has reported SGA as one of their outcome [47]. However, a recent Cochrane systematic review and meta-analysis showed

that antimalarial drugs were not associated with PTB [6]. Another meta-analysis showed also no difference in PTB when three doses or more of sulfadoxine-pyrimethamine were compared to two doses of this drug [7]. Therefore, the association found with LBW may mainly reflect an association with fetal growth rather than with PTB. Nonetheless, further RCTs assessing both SGA and PTB are needed. Ninth, there is a potential for misclassification of the outcome of LBW as the timing of measurement, method of gestational age estimation and details on the scales used for birth weight were not often provided in RCTs included in our review. This may introduce a non-differential outcome misclassification which may bias estimates toward a null effect. However, this limitation regarding timing of measurement, method of gestational estimation and scales used for birth weight is common in RCTs conducted among pregnant women in malaria endemic regions [60]. This highlights the need for standardised method for birth weight measurement and reporting in future studies

In summary, prophylactic antimalarial drugs use during pregnancy are associated with a reduction in the risk of LBW. There was a dose-response relationship in term of risk reduction of LBW when three doses or more of sulfadoxine-pyrimethamine were compared to two doses. However, the level of antimalarial drugs resistance but not gravidity modified the protective effect of antimalarial drug used for prevention during pregnancy in reducing the risk of LBW. Sulfadoxine-pyrimethamine may no longer be effective at preventing the risk of LBW in East Africa. To date, there are no suitable alternative drugs to replace sulfadoxine-pyrimethamine for malaria prevention during pregnancy in Africa but additional medicines for the prevention of malaria in pregnancy are the subject of trials underway through the Malaria in Pregnancy Consortium (MiP)

Our study supports the current WHO recommendation for IPTp with three doses or more of sulfadoxine-pyrimethamine during pregnancy for malaria prevention. However, there is an urgent need to re-evaluate the efficacy of IPTp with sulfadoxine-pyrimethamine especially in East Africa given the increase of resistance. Also, additional medicines to replace this medication are needed as no suitable alternative drug is available. The Continuing monitoring of effectiveness of IPTp with sulfadoxine-pyrimethamine in Africa is essential

Abbreviations

LBW, low birth weight; RR, risk ratio; CI, confidence interval; MT, malaria transmission; DR, drug resistance; HIV PR, prevalence of human immunodeficiency virus; RCTs, randomized controlled trials; IPT, intermittent preventive treatment; SP, sulfadoxine-pyrimethamine; CQ, chloroquine; azi, azithromycin; AQ, amodiaquine; MQ, mefloquine; P+DA, proguanil plus dapson; G1-G2, first and second pregnancy; G3, third or more than third pregnancy; NA, not available, Pr dhps 540E $\geq 50\%$, trials comparing sulfadoxine-pyrimethamine to no use of antimalarial drugs conducted in countries where the prevalence of the prevalence of the dihydropteroate-synthase 540E mutation exceeds 50%; WHO, world health organization; *mesoendemic: malaria transmission is seasonal under normal rainfall conditions; ** hyper endemic: malaria transmission is intense but with periods of no transmission during dry season; ***hypoendemic: malaria transmission very intermittent; **** holoendemic: malaria transmission occurs all year long.

Competing interests

Anick Bérard is the Director of the Réseau Québécois de recherche sur le médicament (RQRM). Sylvie Perreault is a steering committee member for the RQRM. Flory Tsobo Muanda, Sonia Chaabane, Takoua Boukhris, Fabiano Santos, Odile Sheehy and Lucie Blais are members of RQRM. These authors declare that they have no conflict of interest. The funders had no role in the study design, data collection and analysis, writing and decision to submit the manuscript for publication.

Author's information

FTM is the recipient of the Sainte-Justine Hospital Foundation and the Foundation of Stars scholarship and Faculty of Pharmacy of the University of Montreal) and is scholarship holder

of the Canadian Network for Advanced Interdisciplinary Methods for comparative effectiveness research' (CAN-AIM). AB is 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.

Author's contributions

AB and FTM conceived the study; FTM and AB performed collection and extraction of data; FTM analysis the data and AB supervised the analysis; FTM, SC, TB, FS, OS, SP, LB and AB participate to the assessment of the risk of bias in studies included in the review, FTM drafted the first manuscript; SC, TB, FS, OS, SP, LB and AB revised and approved the final manuscript. All authors read and approved the final version of the manuscript.

Acknowledgement

This research was funded by the Réseau Québécois de Recherche sur l'Usage des Médicaments (RQRUM). We would like also to thank Mr. Patrice Dupont, librarian in the faculty of medicine of the University of Montreal who kindly assisted us with the search strategy.

References.

1. Kramer MS: Determinants of low birth weight: methodological assessment and meta-analysis. *Bull World Health Organ* 1987, 65(5):663-737.
2. Lundgren EM, Tuvemo T: Effects of being born small for gestational age on long-term intellectual performance. *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism* 2008, 22(3):477-488.
3. Saenger P, Czernichow P, Hughes I, Reiter EO: Small for gestational age: short stature and beyond. *Endocrine reviews* 2007, 28(2):219-251.
4. Eisele TP, Larsen DA, Anglewicz PA, Keating J, Yukich J, Bennett A, Hutchinson P, Steketee RW: Malaria prevention in pregnancy, birthweight, and neonatal mortality: a meta-analysis of 32 national cross-sectional datasets in Africa. *Lancet Infect Dis* 2012, 12(12):942-949.
5. Wagstaff A, Claeson M, Hecht RM, Gottret P, Fang Q: Millennium Development Goals for Health: What Will It Take to Accelerate Progress? In: *Disease Control Priorities in Developing Countries*. edn. Edited by Jamison DT, Breman JG, Measham AR, Alleyne G, Claeson M, Evans DB, Jha P, Mills A, Musgrove P. Washington (DC): World Bank. The International Bank for Reconstruction and Development/The World Bank Group; 2006.

6. Radeva-Petrova D, Kayentao K, ter Kuile FO, Sinclair D, Garner P: Drugs for preventing malaria in pregnant women in endemic areas: any drug regimen versus placebo or no treatment. *Cochrane database of systematic reviews (Online)* 2014, 10:Cd000169.
7. Kayentao K, Garner P, van Eijk AM, Naidoo I, Roper C, Mulokozi A, MacArthur JR, Luntamo M, Ashorn P, Doumbo OK et al: Intermittent preventive therapy for malaria during pregnancy using 2 vs 3 or more doses of sulfadoxine-pyrimethamine and risk of low birth weight in Africa: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2013, 309(6):594-604.
8. WHO: Methods for surveillance of antimalarial drug efficacy. In WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. 2009. http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789241597531_eng.pdf. Accessed 31 march 2015.
9. Sridaran S, McClintock SK, Syphard LM, Herman KM, Barnwell JW, Udhayakumar V: Anti-folate drug resistance in Africa: meta-analysis of reported dihydrofolate reductase (dhfr) and dihydropteroate synthase (dhps) mutant genotype frequencies in African *Plasmodium falciparum* parasite populations. *Malar J* 2010, 9:247.
10. ter Kuile FO, van Eijk AM, Filler SJ: Effect of sulfadoxine-pyrimethamine resistance on the efficacy of intermittent preventive therapy for malaria control during pregnancy: a systematic review. *Jama* 2007, 297(23):2603-2616.
11. Likwela JL, D'Alessandro U, Lokwa BL, Meuris S, Dramaix MW: Sulfadoxine-pyrimethamine resistance and intermittent preventive treatment during pregnancy: a retrospective analysis of birth weight data in the Democratic Republic of Congo (DRC). *Tropical medicine & international health : TM & IH* 2012, 17(3):322-329.
12. Naidoo I, Roper C: Mapping 'partially resistant', 'fully resistant', and 'super resistant' malaria. *Trends Parasitol* 2013, 29(10):505-515.
13. Gutman J, Kalilani L, Taylor S, Zhou Z, Wiegand RE, Thwai KL, Mwandama D, Khairallah C, Madanitsa M, Chaluluka E et al: The A581G Mutation in the Gene Encoding *Plasmodium falciparum* Dihydropteroate Synthetase Reduces the Effectiveness of Sulfadoxine-Pyrimethamine Preventive Therapy in Malawian Pregnant Women. *J Infect Dis* 2015, 211(12):1997-2005.
14. Harrington WE, Mutabingwa TK, Kabyemela E, Fried M, Duffy PE: Intermittent treatment to prevent pregnancy malaria does not confer benefit in an area of widespread drug

resistance. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2011, 53(3):224-230.

15. Minja DT, Schmiegelow C, Mmbando B, Bostrom S, Oesterholt M, Magistrado P, Pehrson C, John D, Salanti A, Luty AJ et al: Plasmodium falciparum mutant haplotype infection during pregnancy associated with reduced birthweight, Tanzania. *Emerg Infect Dis* 2013, 19(9).

16. Gonzalez R, Mombo-Ngoma G, Ouedraogo S, Kakolwa MA, Abdulla S, Accrombessi M, Aponte JJ, Akerey-Diop D, Basra A, Briand V et al: Intermittent preventive treatment of malaria in pregnancy with mefloquine in HIV-negative women: a multicentre randomized controlled trial. *PLoS Med* 2014, 11(9):e1001733.

17. Manyando C, Njunju EM, Mwakazanga D, Chongwe G, Mkandawire R, Champo D, Mulenga M, De Crop M, Claeys Y, Ravinetto RM et al: Safety of daily co-trimoxazole in pregnancy in an area of changing malaria epidemiology: a phase 3b randomized controlled clinical trial. *PLoS One* 2014, 9(5):e96017.

18. Luntamo M, Kulmala T, Mbewe B, Cheung YB, Maleta K, Ashorn P: Effect of repeated treatment of pregnant women with sulfadoxine-pyrimethamine and azithromycin on preterm delivery in Malawi: a randomized controlled trial. *Am J Trop Med Hyg* 2010, 83(6):1212-1220.

19. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gotzsche PC, Ioannidis JP, Clarke M, Devereaux PJ, Kleijnen J, Moher D: The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ* 2009, 339:b2700.

20. Higgins JPT, Green S, editors: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* 4.2.5 [updated May 2005]. The Cochrane Library, Issue 3, 2005 2005, Chichester, UK: John Wiley & Sons.

21. Gonzalez R, Desai M, Macete E, Ouma P, Kakolwa MA, Abdulla S, Aponte JJ, Bulu H, Kabanywany AM, Katana A et al: Intermittent preventive treatment of malaria in pregnancy with mefloquine in HIV-infected women receiving cotrimoxazole prophylaxis: a multicenter randomized placebo-controlled trial. *PLoS Med* 2014, 11(9):e1001735.

22. D'Alessandro U: Antimalarial drug resistance: surveillance and molecular methods for national malaria control programmes. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1998, 93(5):627-630.

23. Naidoo I, Roper C: Drug resistance maps to guide intermittent preventive treatment of malaria in African infants. *Parasitology* 2011, 138(12):1469-1479.

24. Plowe CV: Monitoring antimalarial drug resistance: making the most of the tools at hand. *The Journal of experimental biology* 2003, 206(Pt 21):3745-3752.
25. Higgins JP, Altman DG, Gotzsche PC, Juni P, Moher D, Oxman AD, Savovic J, Schulz KF, Weeks L, Sterne JA: The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *Bmj* 2011, 343:d5928.
26. Higgins JPT, Altman DG, Gotzsche PC, Juni P, Moher D, Oxman AD, Savovic J, Schulz KF, Weeks L, Sterne JAC et al: The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2011, 343:d5928.
27. Savovic J, Jones HE, Altman DG, Harris RJ, Juni P, Pildal J, Als-Nielsen B, Balk EM, Gluud C, Gluud LL et al: Influence of reported study design characteristics on intervention effect estimates from randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 2012, 157(6):429-438.
28. DerSimonian R, Laird N: Meta-analysis in clinical trials. *Controlled clinical trials* 1986, 7(3):177-188.
29. Higgins JP, Thompson SG: Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat Med* 2002, 21(11):1539-1558.
30. Egger M, Davey Smith G, Schneider M, Minder C: Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *Bmj* 1997, 315(7109):629-634.
31. Begg CB, Mazumdar M: Operating characteristics of a rank correlation test for publication bias. *Biometrics* 1994, 50(4):1088-1101.
32. Duval S, Tweedie R: Trim and fill: A simple funnel-plot-based method of testing and adjusting for publication bias in meta-analysis. *Biometrics* 2000, 56(2):455-463.
33. Mbaye A, Richardson K, Balajo B, Dunyo S, Shulman C, Milligan P, Greenwood B, Walraven G: A randomized, placebo-controlled trial of intermittent preventive treatment with sulphadoxine-pyrimethamine in Gambian multigravidae. *Tropical Medicine and International Health* 2006, 11(7):992-1002.
34. Kayentao K, Kodio M, Newman RD, Maiga H, Doumtabe D, Ongoiba A, Coulibaly D, Keita AS, Maiga B, Mungai M et al: Comparison of intermittent preventive treatment with chemoprophylaxis for the prevention of malaria during pregnancy in Mali. *J Infect Dis* 2005, 191(1):109-116.

35. Gies S, Coulibaly SO, Ouattara FT, Ky C, Brabin BJ, D'Alessandro U: A community effectiveness trial of strategies promoting intermittent preventive treatment with sulphadoxine-pyrimethamine in pregnant women in rural Burkina Faso. *Malaria Journal* 2008, 7:180.
36. Gies S, Coulibaly SO, Ouattara FT, D'Alessandro U: Individual efficacy of intermittent preventive treatment with sulfadoxine-pyrimethamine in primi- and secundigravidae in rural Burkina Faso: Impact on parasitaemia, anaemia and birth weight. *Tropical Medicine and International Health* 2009, 14(2):174-182.
37. Diallo M, Dabo CA, Saye R, Yattara O, Diarra MA, Kayentao K, Ongoiba A, Sangho H, Doumbo O: [Randomized clinical trial of two malaria prophylaxis regimens for pregnant women in Faladie, Mali]. *Med Trop (Mars)* 2007, 67(5):477-480.
38. Diakite OS, Kayentao K, Traore BT, Djimde A, Traore B, Diallo M, Ongoiba A, Doumbo D, Doumbo S, Traore MS et al: Superiority of 3 over 2 doses of intermittent preventive treatment with sulfadoxine-pyrimethamine for the prevention of malaria during pregnancy in Mali: a randomized controlled trial. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2011, 53(3):215-223.
39. Cot M, Roisin A, Barro D, Yada A, Verhave JP, Carnevale P, Breart G: Effect of chloroquine chemoprophylaxis during pregnancy on birth weight: Results of a randomized trial. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 1992, 46(1):21-27.
40. Clerk CA, Bruce J, Affipunguh PK, Mensah N, Hodgson A, Greenwood B, Chandramohan D: A randomized, controlled trial of intermittent preventive treatment with sulfadoxine-pyrimethamine, amodiaquine, or the combination in pregnant women in Ghana. *J Infect Dis* 2008, 198(8):1202-1211.
41. Briand V, Bottero J, Noel H, Masse V, Cordel H, Guerra J, Kossou H, Fayomi B, Ayemonna P, Fievet N et al: Intermittent treatment for the prevention of malaria during pregnancy in Benin: a randomized, open-label equivalence trial comparing sulfadoxine-pyrimethamine with mefloquine. *The Journal of infectious diseases* 2009, 200(6):991-1001.
42. Challis K, Osman NB, Cotiro M, Nordahl G, Dgedge M, Bergstrom S: Impact of a double dose of sulphadoxine-pyrimethamine to reduce prevalence of pregnancy malaria in southern Mozambique. *Tropical medicine & international health: TM & IH* 2004, 9(10):1066-1073.

43. Ndyomugenyi R, Magnussen P: Chloroquine prophylaxis, iron/folic-acid supplementation or case management of malaria attacks in primigravidae in western Uganda: effects on congenital malaria and infant haemoglobin concentrations. *Ann Trop Med Parasitol* 2000, 94(8):759-768; discussion 769-770.
44. Filler SJ, Kazembe P, Thigpen M, Macheso A, Parise ME, Newman RD, Steketee RW, Hamel M: Randomized trial of 2-dose versus monthly sulfadoxine-pyrimethamine intermittent preventive treatment for malaria in HIV-positive and HIV-negative pregnant women in Malawi. *Journal of Infectious Diseases* 2006, 194(3):286-293.
45. Valea I, Tinto H, Drabo MK, Huybregts L, Henry MC, Roberfroid D, Guiguemde RT, Kolsteren P, D'Alessandro U: Intermittent preventive treatment of malaria with sulphadoxine-pyrimethamine during pregnancy in Burkina Faso: effect of adding a third dose to the standard two-dose regimen on low birth weight, anaemia and pregnancy outcomes. *Malar J* 2010, 9:324.
46. Parise ME, Ayisi JG, Nahlen BL, Schultz LJ, Roberts JM, Misore A, Muga R, Oloo AJ, Steketee RW: Efficacy of sulfadoxine-pyrimethamine for prevention of placental malaria in an area of Kenya with a high prevalence of malaria and human immunodeficiency virus infection. *Am J Trop Med Hyg* 1998, 59(5):813-822.
47. Nosten F, ter Kuile F, Maelankiri L, Chongsuphajaisiddhi T, Nopdonrattakoon L, Tangkitchot S, Boudreau E, Bunnag D, White NJ: Mefloquine prophylaxis prevents malaria during pregnancy: a double-blind, placebo-controlled study. *J Infect Dis* 1994, 169(3):595-603.
48. Tiono AB, Ouedraogo A, Bougouma EC, Diarra A, Konate AT, Nebie I, Sirima SB: Placental malaria and low birth weight in pregnant women living in a rural area of Burkina Faso following the use of three preventive treatment regimens. *Malaria Journal* 2009, 8:224.
49. Cot M, Le Hesran JY, Miaillhes P, Esveld M, Etya'ale D, Breart G: Increase of birth weight following chloroquine chemoprophylaxis during the first pregnancy: results of a randomized trial in Cameroon. *Am J Trop Med Hyg* 1995, 53(6):581-585.
50. Ndyomugenyi R, Clarke SE, Hutchison CL, Hansen KS, Magnussen P: Efficacy of malaria prevention during pregnancy in an area of low and unstable transmission: an individually-randomised placebo-controlled trial using intermittent preventive treatment and insecticide-treated nets in the Kabale Highlands, southwestern Uganda. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2011, 105(11):607-616.

51. Schultz LJ, Steketee RW, Macheso A, Kazembe P, Chitsulo L, Wirima JJ: The efficacy of antimalarial regimens containing sulfadoxine-pyrimethamine and/or chloroquine in preventing peripheral and placental *Plasmodium falciparum* infection among pregnant women in Malawi. *Am J Trop Med Hyg* 1994, 51(5):515-522.
52. Tukur IU, Thacher TD, Sagay AS, Madaki JKA: A comparison of sulfadoxine-pyrimethamine with chloroquine and pyrimethamine for prevention of malaria in pregnant Nigerian women. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 2007, 76(6):1019-1023.
53. Greenwood BM, Greenwood AM, Snow RW, Byass P, Bennett S, Hatib-N'Jie AB: The effects of malaria chemoprophylaxis given by traditional birth attendants on the course and outcome of pregnancy. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1989, 83(5):589-594.
54. Menendez C, Bardaji A, Sigauque B, Romagosa C, Sanz S, Serra-Casas E, Macete E, Berenguera A, David C, Dobano C et al: A randomized placebo-controlled trial of intermittent preventive treatment in pregnant women in the context of insecticide treated nets delivered through the antenatal clinic. *PLoS One* 2008, 3(4):e1934.
55. Brabin BJ, Warsame M, Uddenfeldt-Wort U, Dellicour S, Hill J, Gies S: Monitoring and evaluation of malaria in pregnancy - developing a rational basis for control. *Malar J* 2008, 7 Suppl 1:S6.
56. Coulibaly SO, Kayentao K, Taylor S, Guirou EA, Khairallah C, Guindo N, Djimde M, Bationo R, Soulama A, Dabira E et al: Parasite clearance following treatment with sulphadoxine-pyrimethamine for intermittent preventive treatment in Burkina-Faso and Mali: 42-day in vivo follow-up study. *Malar J* 2014, 13:41.
57. Gomez PP, Gutman J, Roman E, Dickerson A, Andre ZH, Youll S, Eckert E, Hamel MJ: Assessment of the consistency of national-level policies and guidelines for malaria in pregnancy in five African countries. *Malar J* 2014, 13:212.
58. Austin PC, Steyerberg EW: The number of subjects per variable required in linear regression analyses. *Journal of clinical epidemiology* 2015, 68(6):627-636.
59. Baker WL, White CM, Cappelleri JC, Kluger J, Coleman CI: Understanding heterogeneity in meta-analysis: the role of meta-regression. *International journal of clinical practice* 2009, 63(10):1426-1434.

60. Rijken MJ, Rijken JA, Papageorgiou AT, Kennedy SH, Visser GH, Nosten F, McGready R: Malaria in pregnancy: the difficulties in measuring birthweight. *BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology* 2011, 118(6):671-678.

Figure 1: PRISMA flow chart for systematic review of antimalarial drugs for malaria prevention during pregnancy and the risk of low birth weight.

Figure 2: Antimalarial drugs as compared to no use of antimalarial drugs and risk of LBW.

Note: RR, relative risk; CI, confidence interval. Each study is displayed as a square and horizontal line representing the risk relative together with its confidence interval. The area of the square represents the weight that the study contributes to the meta-analysis. The combined relative risk and its confidence interval are represented by the diamond. P-value after the I-squared represent chi square test for heterogeneity. Der Simonian-Laid used to calculate random effect model.

Figure 3: all combined antimalarial drugs as compared to no use of antimalarial drugs and risk of LBW stratified by level of drug resistance and gravidity.

Note: RR, relative risk; CI, confidence interval. Each study is displayed as a square and horizontal line representing the risk relative together with its confidence interval. The area of the square represents the weight that the study contributes to the meta-analysis. The combined relative risk and its confidence interval are represented by the diamond. P-value after the I-squared represent chi square test for heterogeneity. Der Simonian-Laid used to calculate random effect model. G1-G2 indicates first and second pregnancies; G3 and more indicate two or more previous pregnancies. Test for subgroup difference between each level of drug resistance (P-value<0.01). Test for subgroup difference between each stratum of gravidity (P-value=0.102).

Figure 4: three doses or more compared to two doses of main type of antimalarial drugs uses for prevention during pregnancy and risk of LBW.

Note: RR, relative risk; CI, confidence interval. Each study is displayed as a square and horizontal line representing the risk relative together with its confidence interval. The area of the square represents the weight that the study contributes to the meta-analysis. The combined relative risk and its confidence interval are represented by the diamond. P-value after the I-squared represent chi square test for heterogeneity. Der Simonian-Laid used to calculate random effect model.* Risk relative has been calculated with Mantel-Haenszel method instead of using Odd ratio (OR) provided in the paper

Figure 5: sulfadoxine-pyrimethamine as compared to different antimalarial drugs alternatives for malaria prevention during pregnancy and the risk of LBW.

Note: RR, relative risk; CI, confidence interval. Each study is displayed as a square and horizontal line representing the risk relative together with its confidence interval. The area of the square represents the weight that the study contributes to the meta-analysis. The combined relative risk and its confidence interval are represented by the diamond. P-value after the I-squared represent chi square test for heterogeneity. Der Simonian-Laid used to calculate random effect model. .* Risk relative has been calculated with Mantel-Haenszel method instead of using Odd ratio (OR) provided in the paper.

Figure 1: PRISMA flow chart for systematic review of antimalarial drugs for malaria prevention during pregnancy and the risk of low birth weight (LBW).

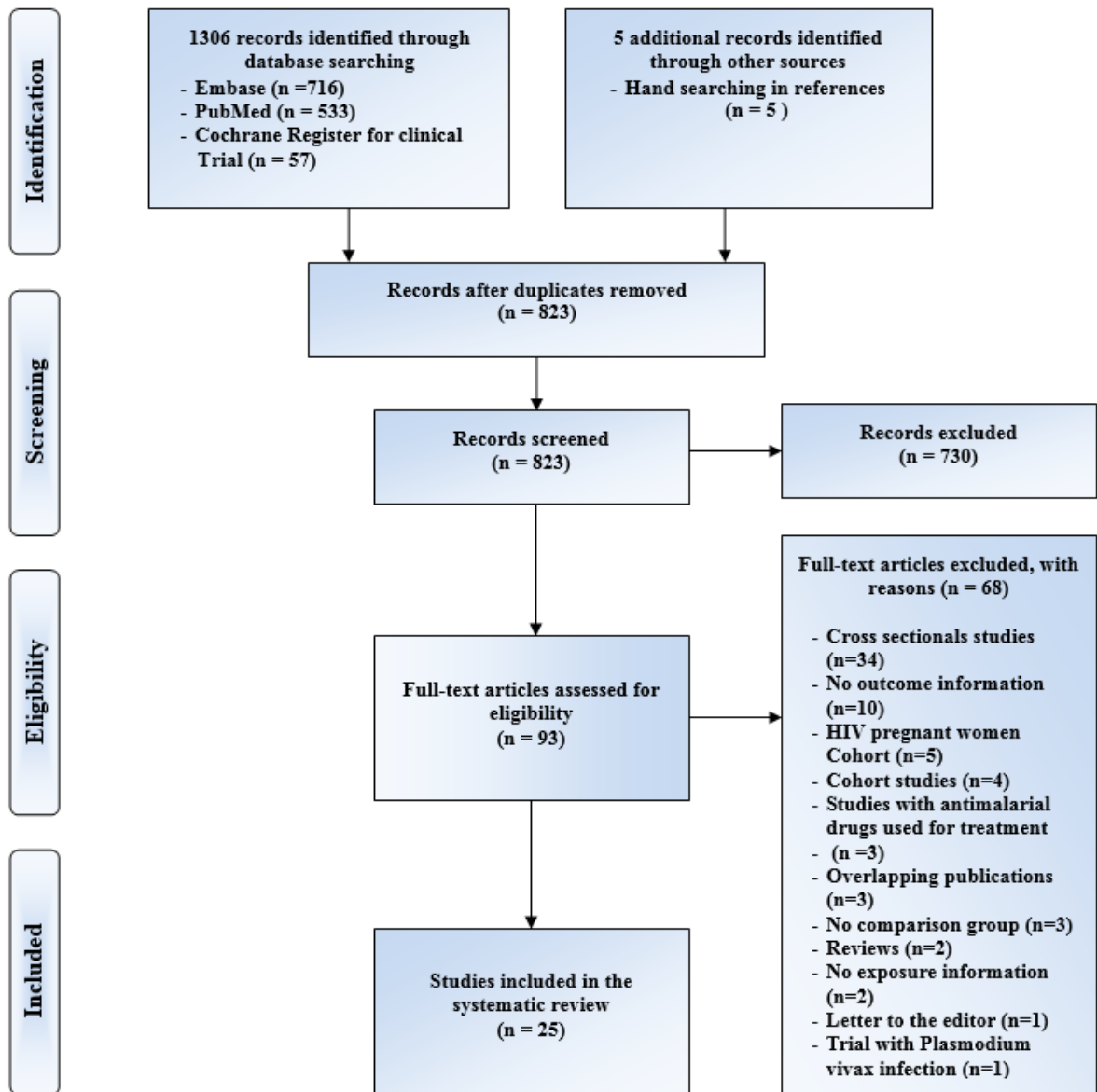


Figure 2: Antimalarial drugs as compared to no use of antimalarial drugs and risk of LBW.

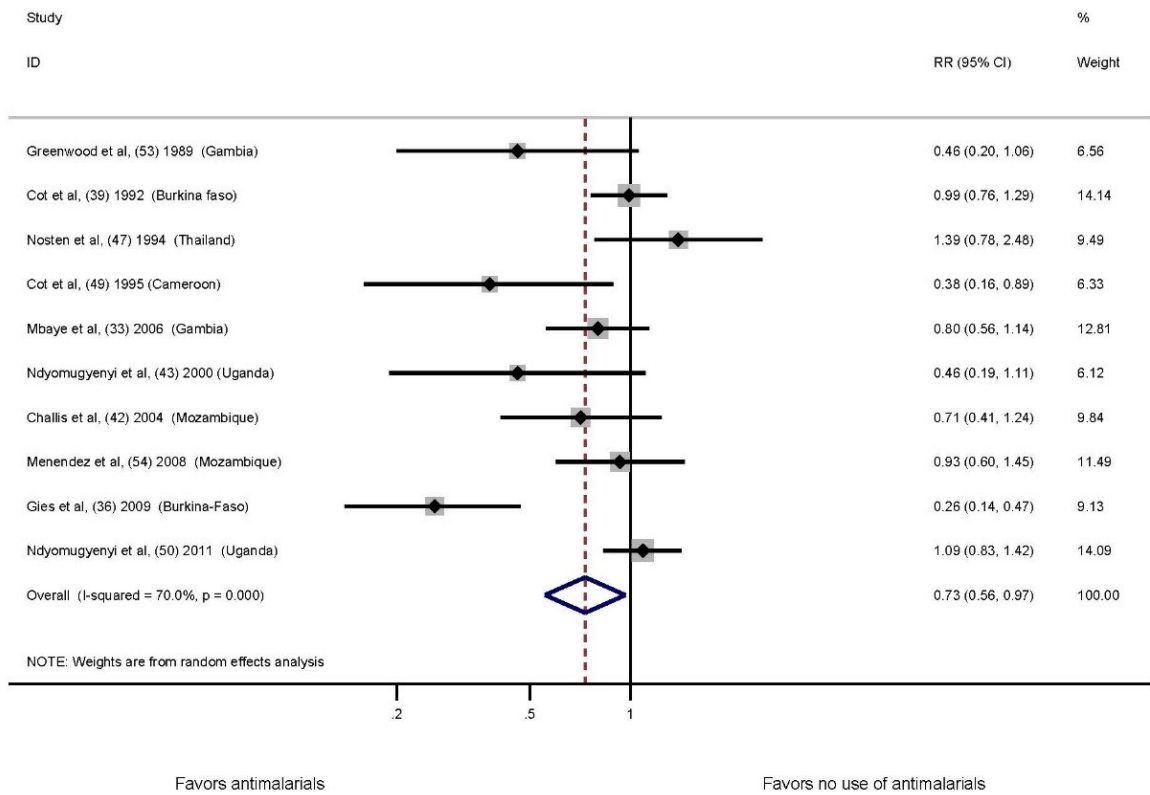


Figure 3: all combined antimalarial drugs as compared to no use of antimalarial drugs and risk of LBW stratified by level of drug resistance and gravidity.

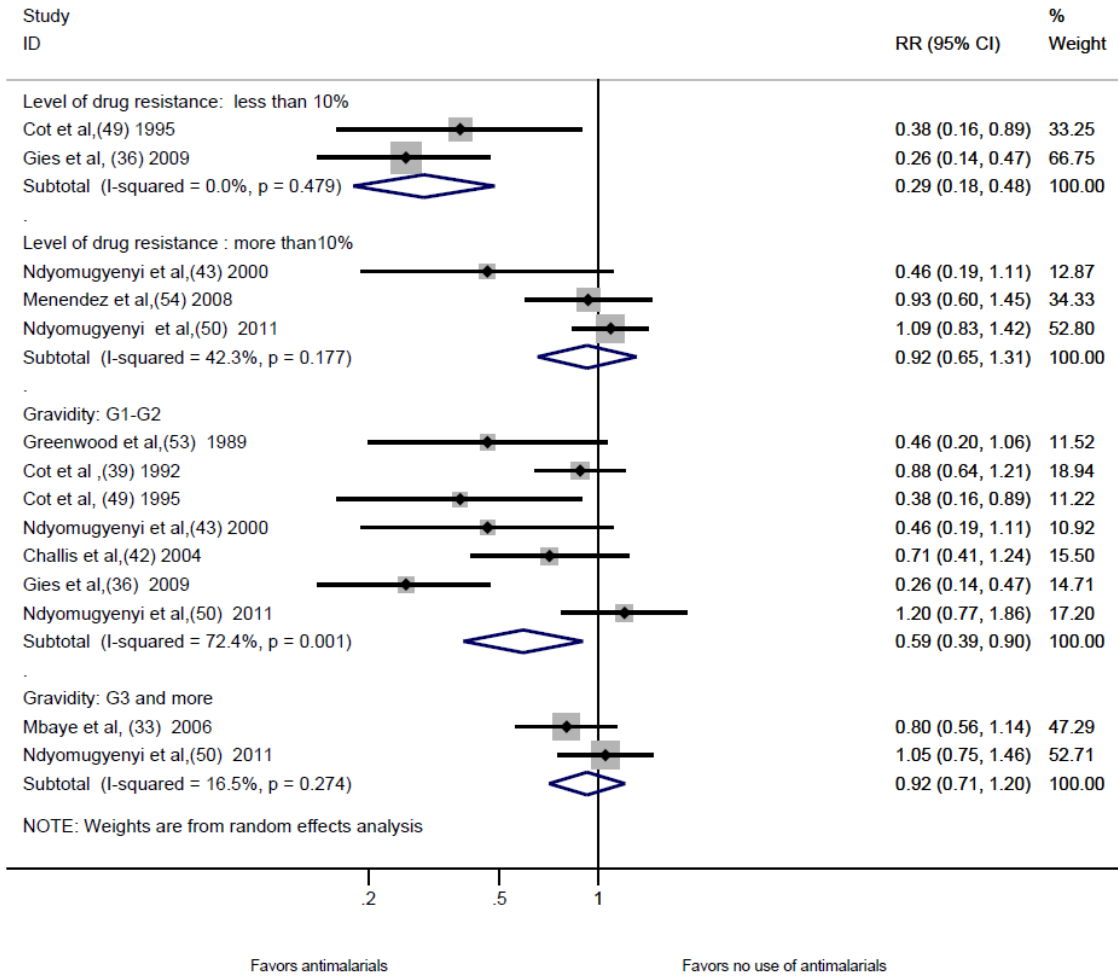


Figure 4: three doses or more compared to two doses of main type of antimalarial drugs uses for prevention during pregnancy and risk of LBW.

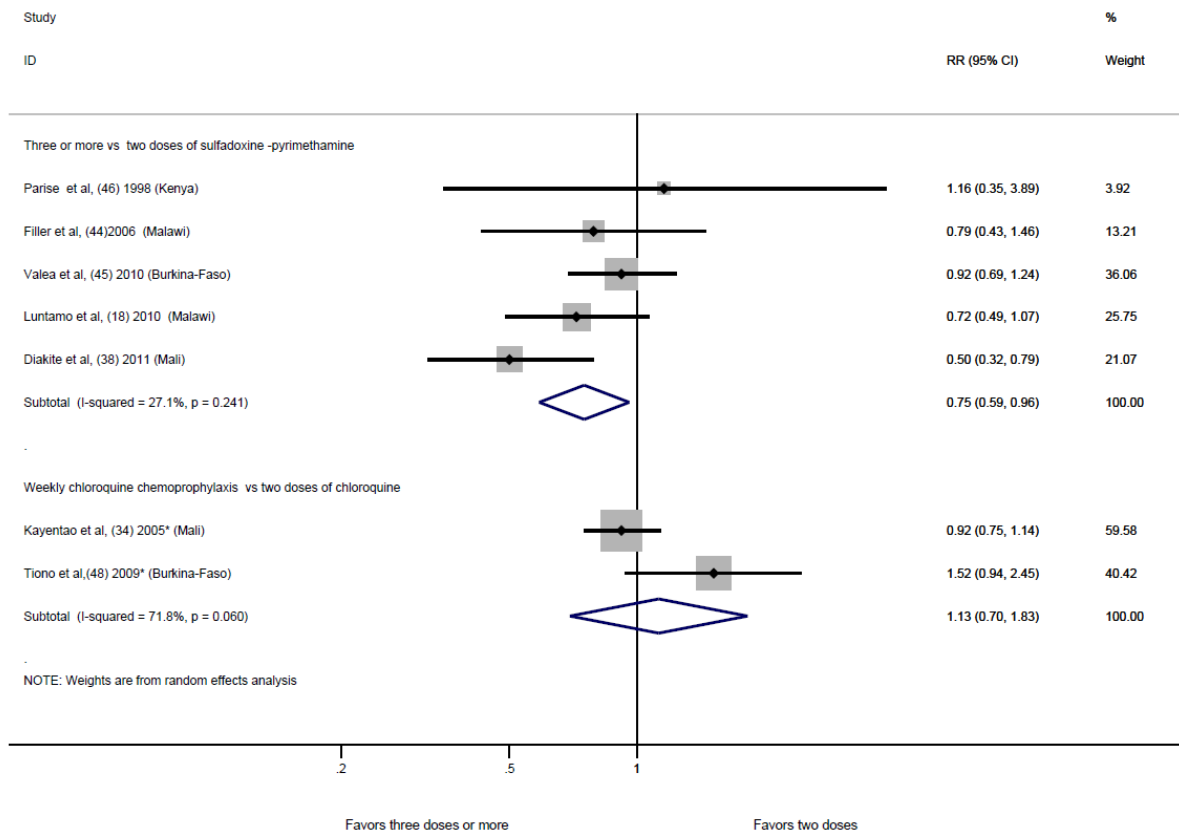
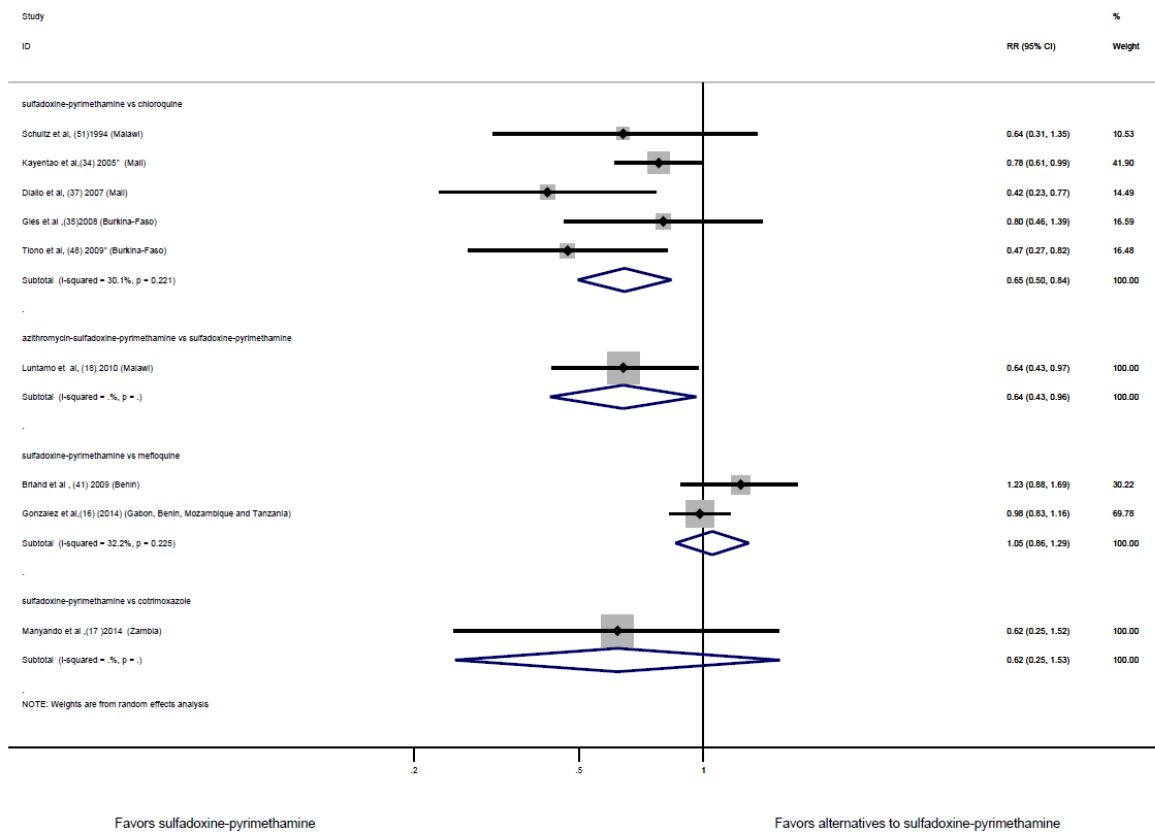


Figure 5: sulfadoxine-pyrimethamine as compared to different antimalarial drugs alternatives for malaria prevention during pregnancy and the risk of LBW.



5.5 Methodological quality of antimalarial randomized controlled trials during pregnancy and its impact on the risk of low birth weight.

Publié dans le British Journal of Clinical Pharmacology (BJCP) 2016 Sep;82(3):806-13.

Cet article est inclus dans la présente thèse avec l'autorisation des coauteurs et de l'éditeur.

Contribution

- Conception, interprétation des résultats et écriture du manuscrit sous la direction du Dr Bérard
- Analyse des données sous la direction du Dr Bérard

Methodological quality of antimalarial randomized controlled trials during pregnancy and its impact on the risk of low birth weight

Flory T. Muanda MD ^{1,2}; Anick Bérard PhD ^{1,2}

1 Faculty of Pharmacy, University of Montreal, 2900 Édouard Montpetit

Montréal (Québec), Canada, H3T 1J4.

2 Research Center, CHU Sainte-Justine, 3175, Côte-Sainte-Catherine, Montréal (Québec), Canada, H3T 1C5.

Corresponding author:

Dr Anick Bérard, Research Chair on Medications, Pregnancy and Lactation, Faculty of Pharmacy, University of Montreal and Director of Research Unit on Medications and Pregnancy, Research Center CHU Ste-Justine 3175, Côte-Sainte-Catherine, Montréal (Québec), Canada ,H3T 1C5.

Email address: anick.berard@umontreal.ca

Phone number: 001 514 345-4931 poste 4363, Montreal, Canada.

Running head: Quality of antimalarial randomized controlled trials during pregnancy.

Data count: 3764 words

Number of tables and figures: 2

Summary.

Aim: To describe biases in antimalarial randomized controlled trials (RCTs) during pregnancy and their influence on antimalarial drug efficacy to reduce the risk of low birth weight (LBW).

Methods: RCTs characteristics and results were retrieved from a previous systematic review on antimalarials efficacy. The Cochrane risk of bias assessment was used to investigate source of biases in each RCT. The quality of RCTs reporting published after the introduction of the CONSORT statement in medical literature in 1996 were compared to those published before 1996. A meta-regression analysis was performed to examine the impact of bias on antimalarials efficacy to reduce LBW after controlling for the time period prior to 1996.

Results: Twenty out of 25 RCTS (80 %) had a high risk of bias. The proportion of RCTs having a low risk of bias was higher in manuscript published after the introduction of CONSORT compared to those published before 1996 for sequence generation ($p=0.04$) and allocation concealment ($p=0.04$). Heterogeneity between RCTs was associated with an overestimation of antimalarial drugs efficacy in reducing LBW in RCTs with inadequate methods for randomization, allocation concealment or not free of other bias.

Conclusion: Antimalarial RCTs during pregnancy are poorly reported but may be improved by using the Consort statement. After taking into account the time period before 1996, we found that biases had an impact on antimalarials efficacy to reduce the risk of LBW.

Keywords: Randomized controlled trials; meta-regression; risk of bias.

WHAT IS ALREADY KNOWN ABOUT THIS SUBJECT

Previous studies showed a poor reporting of RCTs methodology and suggested that the influence of biases in RCTs on treatment effect estimates may vary according to types of outcomes (subjective or objective outcome).

WHAT THIS STUDY ADDS

Methodological quality of antimalarial RCTs during pregnancy are poor but is improved with the use of CONSORT statement.

Biases had statistically significant impact on antimalarial drugs efficacy in reducing LBW in RCTs with inadequate methods for randomization, allocation concealment or not free of other bias.

Researchers should assess the influence of methodological flaws on the antimalarials' efficacy in meta-analysis and encourage the use of CONSORT statement.

Introduction

Randomized controlled trials (RCTs) provide the best evidence for clinical and policy decision-making about medical interventions. However, bias cannot completely be ruled out (1). Many tools have been developed to assess the quality of RCTs for systematic reviews (2). These instruments include quality scales and checklist, which are used interchangeably (3). The Consolidated Standards Of Reporting Trials (CONSORT) statement has been implemented in 1996 to help authors improve the RCTs reporting(4). Readers, peer reviewers and editors can also use CONSORT guidelines to critically appraise and interpret reporting of RCTs, even though it was not originally designed for quality assessment (5). Studies have shown that RCTs reporting quality was improved since the introduction of this checklist in some journals guidelines (5-7) .The Cochrane collaboration group developed the Cochrane risk of bias tool, a new instrument which is neither a checklist nor a scale in order to better assess RCTs methodological quality (2) . It is a domain-based evaluation in which critical assessments are made separately for different domains. Despite efforts to minimize biases in RCTs, the quality of reporting remains sub-optimal leading to potential incorrect results (8).

Meta-epidemiological studies evaluate the influence of study design characteristics on RCTs results (9). Evidence based on the largest meta-epidemiological study suggested that RCTs with unclear or inadequate methods of randomization, methods of allocation concealment of the treatment and unclear or lack of blinding tended to overestimate the treatment efficacy compared to those using proper methods of randomization, allocation concealment and blinding(10). Nevertheless, the influence of these biases on the treatment effect may vary according to the outcome type (i.e. subjective vs objective) (11, 12). Hence, current evidence showed that if the outcome is subjective, treatment efficacy is overestimated by 15% in RCTs

with unclear or inadequate allocation concealment, 17% in RCTs with unclear or inadequate random allocation of treatment, and 22% if double blinding is lacking (10). On the contrary, there is no clear evidence of overestimation of treatment efficacy in RCT assessing objective outcomes, even with inadequate method of randomization or allocation concealment (10). It has been shown that the efficacy of antimalarial drugs in preventing adverse pregnancy outcomes may vary according to drug resistance level, gravidity and HIV status. (13, 14). Yet, the impact of antimalarial RCTs study design characteristics on their results have not been reported in the literature. Also, whether the introduction of the CONSORT statement improved reporting of antimalarial RCTs is still unknown. Therefore, our objectives were to (1) describe biases that might arise from antimalarial RCTs in pregnant women, and (2) to evaluate whether the introduction of the CONSORT statement in 1996 influenced the quality of RCTs reporting and (3) to examine the impact of biases in RCTs on antimalarial drugs efficacy used for malaria prevention during pregnancy in preventing low birth weight (LBW), after taking into account the time period prior to the introduction of the CONSORT statement in 1996. . We used a recent systematic review looking at antimalarial drugs efficacy for malaria prevention during pregnancy in reducing the risk of LBW as an illustrative case study (13).

Method

Study selection

RCTs included in the analysis were identified from a large systematic review described in details elsewhere (13). Briefly, to be included in this review, studies had to : (1) evaluate antimalarial drugs for prevention of malaria during pregnancy,(2) report data on LBW (LBW was defined as a live born with a birthweight < 2,500 g regardless of gestational age) (3) contain data on pregnant women exposed to any type of antimalarial used for malaria prevention and a

comparator group (no use of antimalarial drugs, placebo or other types of antimalarials), (4) to report a Plasmodium Falciparum infection (5) be RCTs or quasi RCTs, (6) be published in French or English and (7) be identified in PubMed , EMBASE or in the Cochrane Central Register of Controlled trials from their inception to November 21 , 2014.

Data extraction and risk of bias assessment

For each RCT included in the review, we extracted the risk of bias assessment and risk ratio (RR) alongside with 95% confidence interval (CI). The Cochrane risk of bias tool was used to assess methodological quality of RCTs (2). Briefly, it is divided in two parts and covers six specific domains that are RCTs potential source of biases: (1) sequence of generation, (2) allocation concealment; (3) blinding of participants, personnel and outcome assessors; (4) incomplete outcome data; (5) selective reporting description; and (6) other source of bias(2). For each assessed domain, the first part provides a summary of methods used in RCTs and the second part assigns a judgement of low, unclear or high risk of bias(2). Since the creation of the CONSORT in 1996, studies showed that the quality of RCTs reporting has been improved (6-8), as it was introduced within journal guidelines. It has also been shown an improvement of RCTs reporting in manuscript published after the introduction of this checklist in medical literature (15). Therefore, we extracted the proportion of RCTs with low risk of bias (good internal validity) for each domain according to the Cochrane risk of bias tool for RCTs included in our review published before 1996 (pre CONSORT period) and after 1996 (post CONSORT) statement.

Data synthesis

Description of risk of bias in antimalarial RCTs and influence of the CONSORT statement in the quality of RCTs reporting using the Cochrane risk of bias tool.

We assessed the risk of bias for all RCTs included in this review and for each assessed domain using the Cochrane risk of bias tool. We carried out a comparative study to investigate the influence of the introduction of the CONSORT statement in medical literature in 1996. We compared the proportion of RCTs with low risk of bias (good internal validity) published before 1996 (pre CONSORT period) to the one published after 1996 (post CONSORT period) for each domain using a one-sided Fisher exact test (P value < 0.05 were considered significant) (16). All statistical analyses were performed with SAS software (version 9.3; SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).

Impact of bias on antimalarial drugs efficacy in reducing LBW risk

For each domain assessed by the Cochrane risk of bias tool, we performed a meta-analysis (random-effects model) in each sub-group classified as low, high and unclear risk of bias. When the point estimates for subgroup including RCTs with high or unclear risk of bias were different from subgroup including RCTs with low risk of bias, we performed a meta-regression analysis to quantify the risk difference with 95% CI (17). This method is an extension to subgroup analyses that allows researchers to assess simultaneously the influence of the study characteristics that may affect the efficacy of a treatment (18). Meta-regression is similar to simple regression except that it uses weighted data from multiple RCTs rather than individuals patient data from a single study (2). The dependent variable in meta-regression is the effect estimate, and the explanatory variables (potential effect modifiers or covariates) are any characteristics of the study that might influence the effect estimate. For categorical explanatory

variables, regression coefficients estimate how the intervention effect in each subgroup differs from a nominated reference subgroup (2). Each regression coefficient's p-value indicates whether this difference is statistically significant. In our study, the dependent variable was the effect estimate (log RR) from each RCT included in our review. The judgement of risk of bias assigned to RCTs was considered a potential effect modifier of antimalarial drug's efficacy in reducing low birth weight risk, and thus included in the model as an independent variable. Given that three different levels of judgment could be assigned to a RCT for each assessed domain, a dummy variable was created and the level of low risk of bias was used as the reference subgroup. Both high and unclear risks of bias were included in the model as covariates. We also included in our model the time period prior to the introduction of the CONSORT statement in 1996 as a potential confounder of the association between bias and the antimalarial drugs' efficacy. A random effect meta-regression was used to assess the influence of risk of bias on the antimalarial drugs' efficacy in reducing LBW risk after controlling for the time period prior to 1996(17). This expression was used in our model (19).

Log RR = $a + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \beta_3 x_3 + u_i + e_i$ where a was a constant, u_i was a normal error term with known study variance ($se(\beta)^2$), that might vary across RCTs and e_i was a normal error with a between study variance (τ^2) to be estimated and assumed to be equal across RCTs. The β_1 regression coefficient estimated how antimalarial drugs' efficacy in reducing LBW risk in each RCT with high risk of bias differed from the reference subgroup (RCTs with low risk of bias). The β_2 regression coefficient estimated how antimalarial drugs' efficacy in reducing the risk of LBW in each RCT with unclear risk of bias differed from the reference subgroup (RCTs with low risk of bias). The β_3 regression coefficient estimated how antimalarial drugs' efficacy in reducing the risk of LBW in each RCT published prior to 1996 differed from the reference

subgroup (RCTs published after 1996). The restricted maximum likelihood (RELM) algorithm was used in our model to estimate the between study variance (τ^2) and then regression coefficients for RCTs with high risk of bias and unclear risk of bias were calculated using each RCT assigned weight, also given by the formula (20) $W_i = \frac{1}{se(\beta_s)^2 + \tau^2}$

When β_1 or β_2 was < 0 , the result indicated that RCTs with high or unclear risk of bias were associated with an overestimation of antimalarial drugs' efficacy. Conversely when β_1 or β_2 was > 0 , the result indicated an underestimation of antimalarial drugs' efficacy.

When $\beta_3 < 0$, the result indicated that antimalarial drugs were more effective at reducing the risk of LBW in RCTs published prior 1996 compared to those published after 1996. In contrast, when $\beta_3 > 0$, the result indicated that antimalarial drugs were less effective at reducing the risk of LBW in RCTs published prior 1996. All analyses were performed using STATA version 12.1(19).

Results

Description of biases in antimalarial RCTs according to the Cochrane risk of bias tool

A total of 25 RCTs were included in the review. The majority of these studies (96 %) were conducted in Africa and only one was carried out in Asia. The median year of publication was 2008 (IQR, 2004-2009). Most RCTs had overall high (80%) or unclear (12%) risk of bias assessments. Only two studies out of 25 (8%) were classified as having low risk of bias.

The methodological quality of RCTs included in this review is described for each domain in Table 1. Selective reporting (60%), sequence generation of randomization (44%) and allocation concealment (44 %) were the most frequently domains rated as low risk of bias. Other source of bias (56%) was more likely assessed with high risk of bias and selective reporting (40%) with

the unclear risk of bias. Compared to studies published before 1996, the proportion of RCTs with a low risk of bias was significantly higher in studies published after the introduction of the CONSORT statement for sequence generation ($P=0.04$) and allocation concealment ($P=0.04$) (Table 1). Overall, there was no significant differences in proportion of RCTs with low risk of bias for all domains assessed between the two periods ($P=0.63$). (Table 1)

Impact of bias on the efficacy of antimalarial drugs in reducing the risk of LBW according to the Cochrane risk of bias domain: subgroup analysis and meta-regression after controlling for the time period prior to introduction of the CONSORT statement in 1996

A subgroup analysis and a meta-regression of placebo-controlled RCTs were performed to assess the impact of biases on antimalarial drugs' efficacy to reduce LBW risk after taking into account the time period prior to introduction of the CONSORT statement in 1996

Sequence generation

The subgroup analysis resulted in a point estimate of 0.48 (95 % CI: 0.18, 1.26) for RCTs with high risk of bias, 0.72 (95 % CI: 0.43, 1.22) for unclear risk of bias and 0.97 (95 % CI: 0.80, 1.17) for RCTs with low risk of bias (Supplemental file s1). Our meta-regression analysis showed a statistically significant difference when we compared RCTs with high risk of bias (Adjusted regression coefficient = -1.02, 95 % CI: -2.06, -0.001, $P=0.05$) to those with low risk of bias (reference group) (Fig 1). The difference was not significant when RCTs with unclear risk of bias (Adjusted regression coefficient = -0.59, 95 % CI: -1.52, 0.33, $P=0.17$) were compared to those with low risk of bias (reference group) (Fig 1). Our meta-regression also did not show a statistically significant difference when RCTs published prior 1996 were compared to those published after this period (Adjusted regression coefficient = 0.69, 95 % CI: -0.21, 1.59, $P=0.11$)

Allocation concealment

The subgroup analysis resulted in a point estimate of 0.48 (95 % CI: 0.22, 1.02) for RCTs with high risk of bias, 0.81 (95 % CI: 0.45, 1.48) for unclear risk of bias and 0.97 (95 % CI: 0.80, 1.17) for RCTs with low risk of bias. (Supplemental file s1). Our meta-regression analysis found a statistically significant difference when we compared RCTs with high risk of bias (Adjusted regression coefficient = -1.22, 95 % CI: -2.04, -0.39, P=0.01) compared to those with low risk of bias (Fig1). The difference was not significant when RCTs with unclear risk of bias (Adjusted regression coefficient = -0.48, 95 % CI -1.22, 0.26, P=0.17) were compared to those with low risk of bias (reference group). (Fig 1). We found a statistically significant difference when RCTs published prior 1996 were compared to those published after this period (Adjusted regression coefficient = 0.94, 95 % CI 0.17, 1.70, P=0.02)

Blinding

The RR was 0.62 (95 % CI: 0.31, 1.22) for RCTs with high risk of bias and 0.76 (95 % CI: 0.53, 1.08) for RCTs with low risk of bias (Supplemental file s1). Our meta-regression analysis showed no risk difference between the two groups (Adjusted regression coefficient = -0.80, 95 % CI -2.29, 0.69, P=0.25). (Fig 1). Similar results were found when RCTs published prior 1996 were compared to those published after this period. (Adjusted regression coefficient = 0.72, 95 % CI -0.66, 2.09, P=0.26).

Incomplete outcome addressed

The RR was 0.56 (95 % CI: 0.34, 0.91) for RCTs with high risk of bias; 0.63 (95 % CI: 0.39, 1.00) for RCTs with unclear risk of bias; 1.09 (95 % CI: 0.88, 1.34) for RCTs with low risk of bias. (Supplemental file s1). Our meta-regression analysis also did not show any statistically significant difference when we compared RCTs with high risk of bias (Adjusted

regression coefficient = -0.74, 95 % CI: -1.59, 0.11, P=0.08) or unclear risk of bias (Adjusted regression coefficient = -0.54, 95 % CI -1.67, 0.59, P=0.29) to those with low risk of bias (reference group) (Fig 1). Similar results were also found when RCTs published prior 1996 were compared to those published after this period. (Adjusted regression coefficient = 0.28, 95 % CI -0.56, 1.13, P=0.44).

Free of selective reporting

The RR was 0.68 (95 % CI: 0.39, 1.16) for RCTs with unclear risk of bias and 0.80 (95 % CI: 0.59, 1.09) for RCTs with low risk of bias. (Supplemental file s1). Our meta-regression analysis also showed no statistically significant difference between the two groups (Adjusted regression coefficient = -0.10, 95 % CI:-0.99, 0.79, P=0.80). (Fig 1). Similar results were also found when RCTs published prior 1996 were compared to those published after this period. (Adjusted regression coefficient = 0.14, 95 % CI -0.78, 1.06, P=0.73).

Free of other bias

The RR was 0.60 (95 % CI: 0.32, 1.12) for RCTs with high risk of bias, 0.63 (95 % CI: 0.39, 1.00) for unclear risk of bias and 0.97 (95 % CI: 0.80, 1.17) for RCTs with low risk of bias (Supplemental file s1). Our meta-regression analysis found a statistically significant difference when we compared RCTs with high risk of bias (Adjusted regression coefficient = -1.29, 95 % CI: -2.43, -0.15, P=0.03) to those with low risk of bias (reference group) (Fig 1). The difference was not significant when RCTs with unclear risk of bias (Adjusted regression coefficient = -0.43, 95 % CI -1.33, 0.48, P=0.29) were compared to those with low risk of bias (Fig 1). Our meta-regression analysis found a significant difference when RCTs published prior 1996 were compared to those published after this period (Adjusted regression coefficient = 1.19, 95 % CI 0.05, 2.33, P=0.04)

Discussion

Our study showed that most antimalarial RCTs conducted during pregnancy had overall high risk or unclear risk of bias. Previous studies using the Cochrane risk of bias tool found similar results with paediatrics and adult RCTs (21, 22). Our study also reported a high risk or unclear risk of bias for many assessed domains. This result was consistent with a previous study describing malaria trials in Africa (23). Our study found that proportion of RCTs with low risk of bias published after the CONSORT statement implementation in 1996 was significantly higher than those published before this period regarding sequence generation of randomization and allocation concealment. This may suggest a better reporting of RCTs after the introduction of this statement in medical literature. Similarly a study assessing the quality of reporting of RCTs in ovary polycystic syndrome also showed that the post CONSORT implementation was associated with a better reporting of sequence generation ($P<0.01$) and allocation concealment ($P<0.01$) compared to the pre- CONSORT period.(15). Despite the implementation of the CONSORT statement, our study did not show significant increase of proportion of RCTs having a low risk of bias for all domain assessed. This finding was consistent with a Cochrane review suggesting that RCTs reporting remained sub-optimal despite relative improvements after the endorsement of the CONSORT by journals (24). However, RCTS methodological quality may have been underestimated in this study due to bad or unclear RCTs report (which does not necessarily mean that the trial was not well conducted)(25). A recent study that assessed the reliability of RCTs methodological quality based on published report of RCTs cancer showed a significant increase of proportion of RCTs with low risk of bias for all individual domain when additional information was provided by authors or after reviewing RCTs protocols (26). Our study found that RCTs with inadequate methods of randomization and allocation concealment

were associated with an overestimation of antimalarial drugs' efficacy in reducing the risk of LBW after controlling for the time period prior the introduction of the CONSORT statement in 1996. This result was consistent with the largest meta-epidemiological study that showed overall an overestimation of treatment efficacy in RCTs assessing with inadequate method of randomization and allocation concealment with a greater effect when the outcome was subjectively assessed (10). This finding was also similar to previous studies that showed an exaggeration of the treatment benefit in trials with low methodical quality for randomisation and allocation concealment (27, 28). RCTs with inadequate methods addressing other types of bias such as baseline imbalance were also associated with an overestimation of antimalarial drugs' efficacy in reducing the risk of LBW in our study. This result highlighted the need to compare the distribution of baseline covariates between treatment groups in RCTs especially when randomisation or allocation concealment methods have been compromised in the trial. Moreover, other potential source of bias in RCTs such as the use of inadequate or unclear methods for dealing with missing data, inadequate method to ensure blinding and selective outcome reporting showed a trend towards an overestimation of antimalarial drugs' efficacy in reducing the risk of LBW in our study. However, no regression coefficients have reached a statistical significance given the small number of studies including in the meta-analysis. These findings were consistent with a recent meta-epidemiological study conducted in a sample of paediatric RCTs that found a similar trend (21). Our study also showed that antimalarial drugs appear to be less effective at reducing the risk of LBW in RCTs published prior to 1996 compared to those published after this period. A potential explanation of this finding was the prevalence of antimalarial drug resistance in those studies that were, on average, 20.32 % (median rate of resistance: 21, 45 %, interquartile range (IQR), 14.7-25.95%) which was above

the cut-off recommended (10%) by the World health organization (WHO) for policy change in malaria areas (13).

To our knowledge, this is the first study describing the risk of bias in antimalarial RCTs conducted during pregnancy and that assessed the influence of the CONSORT statement implementation on the quality of reporting of antimalarial RCTs using the Cochrane risk of bias tool. Our study is also the first to investigate the association between the risk of bias in RCTs included in a meta-analysis and the antimalarial drugs' efficacy on LBW, an objectively measured outcome. However, our study included potential limitations: First, we were unable to get additional information from the authors and all RCTs protocols were not available in the literature. Therefore, the proportion of RCTs with low risk of bias may have been underestimated in this study as risk of bias assessment was solely based on publications. Second, we assessed the influence of the CONSORT statement on quality of reporting of antimalarial RCTs using the period after its implementation as a proxy of use. It would have been more interesting to compare CONSORT endorser's and non-endorsers journals. However the limited number of studies included in our review precluded this analysis. Finally, although LBW is classified as an objectively measured outcome (10), our study showed that biases in RCTs were associated with an overestimation of antimalarial drugs' efficacy in reducing this adverse pregnancy outcome. A potential explanation of this finding was related to the methods used for weighing the babies which were not standardised across all the RCTs. Given that measures of LBW were different across the studies, the assessment of this outcome was more likely to be subjective across these RCTs.

Conclusion

In summary, most of antimalarial RCTs during pregnancy had a high or unclear risk of bias. The CONSORT statement implementation was associated with an improvement of RCTs reporting regarding methods for randomization and allocation concealment. However, the overall proportion of RCTs with low risk of bias remained low but may also be underestimated in this study. After controlling for the time period prior to 1996, the risk of bias in RCTs was associated with an overestimation of antimalarial drugs' efficacy in reducing LBW in RCTs with inadequate methods for randomization, inadequate methods for allocation concealment or not free of other bias. These results highlight the need to promote CONSORT statement use to report antimalarial RCTs and to investigate the impact of methodological heterogeneity on malaria treatment's efficacy when performing a meta-analysis. Further studies are needed to confirm this finding.

Competing Interests: FTM and AB have completed the Unified Competing Interest form at www.icmje.org/coi_disclosure.pdf (available on request from the corresponding author) and declare: AB is a consultant for plaintiffs in the litigation involving antidepressants and birth defects. FTM report no support from any organisation for the submitted work; no financial relationships with any organisations that might have an interest in the submitted work in the previous 3 years; no other relationships or activities that could appear to have influenced the submitted work.

Acknowledgement:

This research was funded by the Réseau Québécois de Recherche sur l'Usage des Médicaments (RQRUM). Flory Tsobo Muanda is the recipient of the Sainte-Justine Hospital Foundation and the Foundation of Stars scholarship and Faculty of Pharmacy of the University of Montreal) and is scholarship holder of the Canadian Network for Advanced Interdisciplinary Methods for comparative effectiveness research' (CAN-AIM). Anick Bérard is 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

.We would like to thank Dr Lucie Blais, Dr Sylvie Perrault, Dr Fabiano Santos, Ms Odile Sheehy, Ms Takoua Boukris, and Sonia Chabaane, who assess the risk of bias for each studies included in the review

Author's contributions

Dr Flory T Muanda and Pr. Anick Bérard participated in design, data collection, analysis and interpretation of the data. This paper was principally drafted by Dr Flory T Muanda and was critically reviewed and subsequently approved by Pr Anick Bérard in its final form.

.References

1. Gluud LL. Bias in clinical intervention research. *American journal of epidemiology*. 2006; 163(6):493-501.
2. Amann U, Egen-Lappe V, Strunz-Lehner C, Hasford J. Antibiotics in pregnancy: analysis of potential risks and determinants in a large German statutory sickness fund population. *Pharmacoepidemiology and drug safety*. 2006; 15(5):327-37.
3. Juni P, Altman DG, Egger M. Systematic reviews in health care: Assessing the quality of controlled clinical trials. *BMJ (Clinical research ed)*. 2001; 323(7303):42-6.
4. Begg C, Cho M, Eastwood S, Horton R, Moher D, Olkin I, Pitkin R, Rennie D, Schulz K. F, Simel D, Stroup, D. F. Improving the quality of reporting of randomized controlled trials. The CONSORT statement. *Jama*. 1996; 276(8):637-9.
5. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gotzsche PC, Devereaux PJ, Elbourne D, Egger M, Altman D. G. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ (Clinical research ed)*. 2010; 340:c869.
6. Hopewell S, Dutton S, Yu LM, Chan AW, Altman DG. The quality of reports of randomised trials in 2000 and 2006: comparative study of articles indexed in PubMed. *BMJ (Clinical research ed)*. 2010; 340:c723.
7. Egger M, Juni P, Bartlett C. Value of flow diagrams in reports of randomized controlled trials. *Jama*. 2001; 285(15):1996-9.
8. Plint AC, Moher D, Morrison A, Schulz K, Altman DG, Hill C, Gaboury I. Does the CONSORT checklist improve the quality of reports of randomised controlled trials? A systematic review. *The Medical journal of Australia*. 2006; 185(5):263-7.

9. Naylor CD. Meta-analysis and the meta-epidemiology of clinical research. *BMJ (Clinical research ed)*. 1997; 315(7109):617-9.
10. Savovic J, Jones HE, Altman DG, Harris RJ, Juni P, Pildal J, Als-Nielsen B, Balk E. M, Glud C, Glud L.L, Ioannidis J.P, Schulz K. F, Beynon R, Welton N. J, Wood L, Moher D, Deeks J.J, Sterne J. A. Influence of reported study design characteristics on intervention effect estimates from randomized, controlled trials. *Annals of internal medicine*. 157 (6):429-38.
11. Wood L, Egger M, Glud LL, Schulz KF, Juni P, Altman DG, Glud C, Martin R. M, Wood A. J, Sterne J. A. Empirical evidence of bias in treatment effect estimates in controlled trials with different interventions and outcomes: meta-epidemiological study. *BMJ (Clinical research ed)*. 2008; 336(7644):601-5.
12. Balk EM, Bonis PA, Moskowitz H, Schmid CH, Ioannidis JP, Wang C, Lau J. Correlation of quality measures with estimates of treatment effect in meta-analyses of randomized controlled trials. *Jama*. 2002; 287(22):2973-82.
13. Muanda FT, Chaabane S, Boukhris T, Santos F, Sheehy O, Perreault S, Blais L, Berard, A. 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 medicine*. 2015; 13:193.
14. Kayentao K, Garner P, van Eijk AM, Naidoo I, Roper C, Mulokozi A, MacArthur, J. R, Luntamo M, Ashorn P, Doumbo O. K, ter Kuile F. O. Intermittent preventive therapy for malaria during pregnancy using 2 vs 3 or more doses of sulfadoxine-pyrimethamine and risk of low birth weight in Africa: systematic review and meta-analysis. *Jama*. 2013; 309(6):594-604.
15. Partsinevelou A, Zintzaras E. Quality of reporting of randomized controlled trials in polycystic ovary syndrome. *Trials*. 2009; 10:106.
16. Lydersen S, Fagerland MW, Laake P. Recommended tests for association in 2 x 2 tables. *Statistics in medicine*. 2009; 28(7):1159-75.
17. Bar-Oz B, Diav-Citrin O, Shechtman S, Tellem R, Arnon J, Francetic I, et al. Pregnancy outcome after gestational exposure to the new macrolides: a prospective multi-center observational study. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 2008; 141(1):31-4.

18. Baker WL, White CM, Cappelleri JC, Kluger J, Coleman CI. Understanding heterogeneity in meta-analysis: the role of meta-regression. *International journal of clinical practice*. 2009; 63(10):1426-34.
19. Engeland A, Bramness JG, Daltveit AK, Ronning M, Skurtveit S, Furu K. Prescription drug use among fathers and mothers before and during pregnancy. A population-based cohort study of 106,000 pregnancies in Norway 2004-2006. *British journal of clinical pharmacology*. 2008; 65(5):653-60.
20. Hardy JR, Leaderer BP, Holford TR, Hall GC, Bracken MB. Safety of medications prescribed before and during early pregnancy in a cohort of 81,975 mothers from the UK General Practice Research Database. *Pharmacoepidemiology and drug safety*. 2006; 15(8):555-64.
21. Hartling L, Hamm MP, Fernandes RM, Dryden DM, Vandermeer B. Quantifying bias in randomized controlled trials in child health: a meta-epidemiological study. *PloS one*. 2014; 9(2):e88008.
22. Hartling L, Hamm MP, Milne A, Vandermeer B, Santaguida PL, Ansari M, Tsertsvadze A, Hempel S, Shekelle P, Dryden D. M. Testing the risk of bias tool showed low reliability between individual reviewers and across consensus assessments of reviewer pairs. *Journal of clinical epidemiology*. 2013; 66(9):973-81.
23. Lutje V, Gerritsen A, Siegfried N. Randomized controlled trials of malaria intervention trials in Africa, 1948 to 2007: a descriptive analysis. *Malar J*. 2011; 10:61.
24. Turner L, Shamseer L, Altman DG, Schulz KF, Moher D. Does use of the CONSORT Statement impact the completeness of reporting of randomised controlled trials published in medical journals? A Cochrane review. *Systematic reviews*. 2012; 1:60.
25. Soares HP, Daniels S, Kumar A, Clarke M, Scott C, Swann S, Djulbegovic B. Bad reporting does not mean bad methods for randomised trials: observational study of randomised controlled trials performed by the Radiation Therapy Oncology Group. *BMJ (Clinical research ed)*. 2004; 328(7430):22-4.
26. Vale CL, Tierney JF, Burdett S. Can trial quality be reliably assessed from published reports of cancer trials: evaluation of risk of bias assessments in systematic reviews. *BMJ (Clinical research ed)*. 2013; 346:f1798.

27. Moher D, Pham B, Jones A, Cook DJ, Jadad AR, Moher M, Tugwell P, Klassen T. P. Does quality of reports of randomised trials affect estimates of intervention efficacy reported in meta-analyses? *Lancet* (London, England). 1998; 352(9128):609-13.
28. Pildal J, Hrobjartsson A, Jorgensen KJ, Hilden J, Altman DG, Gotzsche PC. Impact of allocation concealment on conclusions drawn from meta-analyses of randomized trials. *International journal of epidemiology*. 2007; 36(4):847-57.

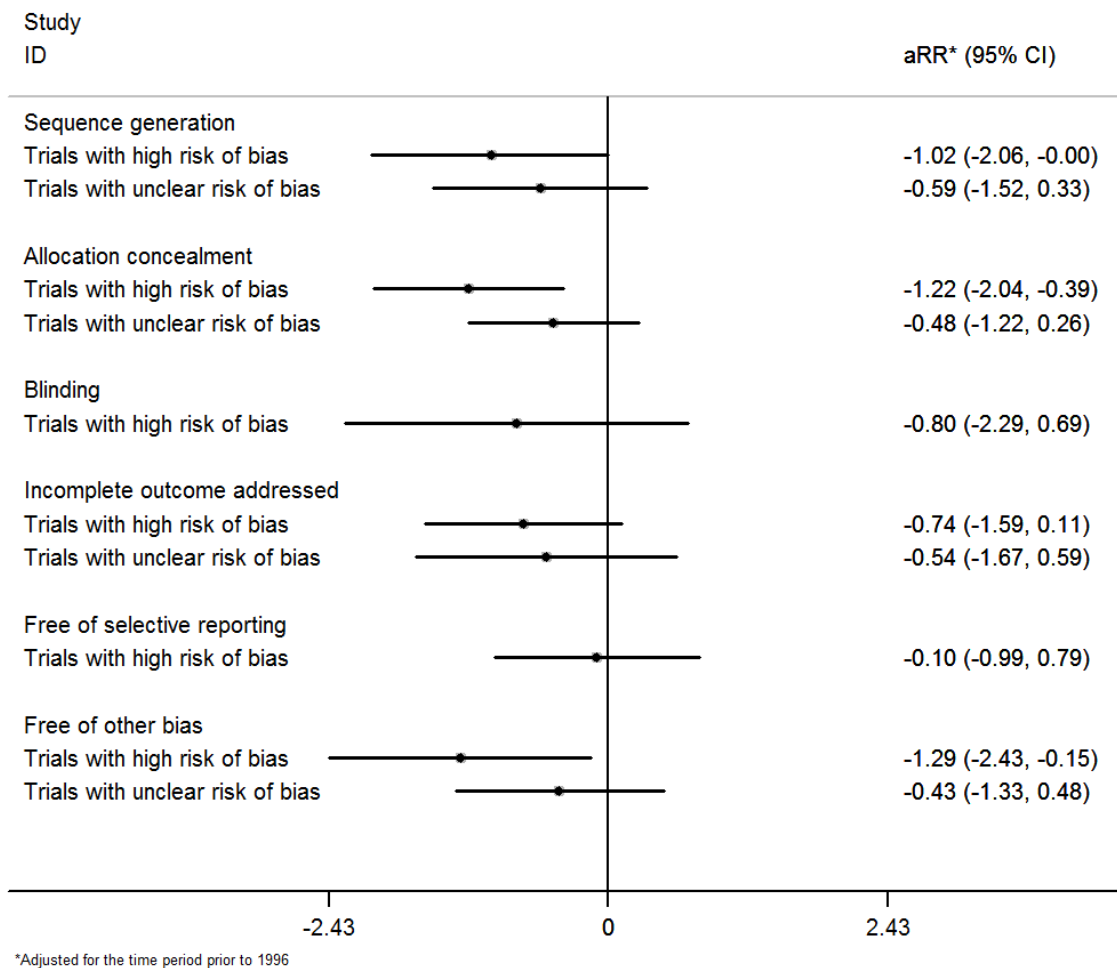
Table 1. Risk of bias assessment by domains and comparison of quality report of trials published before and after the introduction of the CONSORT statement.

Domain	Risk of bias assessment, n (%)		
	Low	High	Unclear
Sequence generation	11(44%)	7 (28%)	7 (28 %)
Allocation concealment	11 (44%)	10 (40%)	4 (16%)
Blinding	10 (40 %)	12 (48%)	3 (12%)
Incomplete outcome addressed	8 (32%)	12 (48%)	5 (20%)
Selective reporting	15 (60 %)	0 (0%)	10 (40 %)
Other source of bias	7 (28%)	14 (56%)	4 (16 %)
Overall risk of bias	2 (8 %)	20 (80%)	3(12 %)

Study design characteristics	Trials		
	Trials published after 1996 n=20	Trials published before 1996 n=5	P value*
Trials with low risk of bias for sequence generation	11 (55%)	0 (0%)	0.04
Trials with low risk of bias for allocation concealment	11 (55%)	0 (0%)	0.04
Trials with Low risk of bias for blinding	9 (45%)	1 (20%)	0.31
Trials with low risk of bias for incomplete outcome addressed	6 (30 %)	2 (40%)	0.53
Trials with low risk of bias for selective reporting	13 (65%)	2 (40%)	0.3
Trials with low risk of bias for other source of bias	7 (35 %)	0 (0%)	0.16
Trials with low risk of bias for all domains	2 (10 %)	0 (0%)	0.63

* P value < 0.05 were considered significant

Figure 1 Forest plot depicting risk difference of the treatment effect estimates of antimalarial drugs on the risk of LBW stratified by Cochrane risk of bias domain



Chapitre 6. Discussion

Environ 2 à 10% des femmes souffrent d'une infection urinaire qui peut avoir des conséquences graves pour la mère et le fœtus. En effet, une femme ayant une bactériurie asymptomatique (définie par la présence de plus de 10^5 colonies de bactéries/ml dans les urines sans symptôme ni signes clinique) durant la grossesse présente 20 à 30 fois plus de risque de développer une infection urinaire grave durant la grossesse nécessitant une hospitalisation (pyélonéphrite), 50% plus de risque d'avoir un bébé ayant un faible poids à la naissance et deux fois plus de risque d'avoir un bébé prématuré comparativement aux femmes qui n'ont pas cette infection. Ainsi, l'utilisation des antibiotiques pour traiter les infections est indispensable durant la grossesse pour protéger la mère et le fœtus. Bien que les antibiotiques soient parmi les médicaments les plus utilisés pendant la grossesse, les évidences concernant leur innocuité durant cette période demeurent incomplètes dans la littérature. Plusieurs études antérieures ayant évalué l'association entre l'utilisation des antibiotiques et une augmentation du risque de prématurité et des enfants nés petits pour leur âge gestationnel ont montré des résultats assez rassurants. Par contre, en ce qui concerne les malformations congénitales et les avortements spontanés, les résultats sont contradictoires dues à plusieurs limites méthodologiques observées dans les études précédentes notamment le manque d'ajustement pour les comorbidités (diabète, hypertension, dépression, asthme, etc.) et les infections maternelles (infection urinaire, respiratoire, vaginose bactérienne, etc.) ainsi que le petit nombre de cas exposés aux antibiotiques. Une étude antérieure conduite par notre groupe a évalué la relation entre l'utilisation des macrolides et une augmentation du risque de malformations congénitales majeures (principalement les malformations cardiaques). Toutefois, elle n'a pas regardé les autres classes et types d'antibiotiques ainsi que les autres malformations congénitales majeures

touchant certains systèmes et organes du corps humain. Il nous a paru important de compléter ce tableau en évaluant également le risque d'avortement spontané et de malformations congénitales majeures (y compris les malformations spécifiques) associé à l'utilisation des antibiotiques (classes et types) en début de grossesse en tenant compte des limites méthodologiques observées dans les études précédentes. Ainsi, les trois premiers articles de cette thèse constituent une contribution majeure dans le traitement des infections maternelles gestationnelles dans la mesure où ils permettent de déterminer lesquels des antibiotiques sont les plus sûrs pour la mère et le fœtus, notamment pendant la période d'organogenèse.

De plus, le rôle grandissant de certains antibiotiques, dont l'azithromycine et la sulfaméthoxazole-triméthoprimine, dans le traitement préventif de la malaria durant la grossesse est une piste de recherche à explorer, d'autant plus que près de 1 million des Canadiens se rendent chaque année dans des régions où cette maladie sévit de façon endémique. En conséquence, le quatrième article et le cinquième article de cette thèse constituent un apport significatif dans la recherche sur la malaria durant la période gestationnelle compte tenu du fait qu'ils permettent de déterminer le meilleur traitement pour la prévention de la malaria durant la grossesse permettant de réduire le risque de faible poids à la naissance à partir de données probantes.

6.1 Discussion spécifique relativement à chaque article

6.1.1 Première étude: "Use of antibiotics during pregnancy and risk of spontaneous abortion". Publié dans CMAJ 2017 May 1 ; 189(17) : E625-E633

Dans la première étude, nous nous sommes intéressés à évaluer le lien entre l'utilisation des antibiotiques en début de grossesse et une augmentation statistiquement significative du risque d'avortement spontané. Les résultats de cette étude constituent une contribution

importante dans l'étude de la tératogénicité des antibiotiques incluant ceux qui sont parmi les plus utilisés au Québec et dans le monde. Elle permet ainsi aux professionnels de la santé de proposer des options thérapeutiques pour le traitement des infections maternelles en tenant compte des bénéfices et des risques encourus pour la mère et le fœtus. Ainsi, notre étude a montré que l'exposition aux pénicillines (OR ajusté= 0.86; IC 95 % : 0.78 -0.95, 500 cas exposés) et aux céphalosporines (OR ajusté= 0.90; IC 95 % : 0.69 -1.18, 60 cas exposés) durant la grossesse n'est pas associée à une augmentation statistiquement du risque d'avortement spontané. Ces résultats sont rassurants dans la mesure où ces deux classes d'antibiotiques sont parmi les plus utilisés durant la grossesse(20). De plus, ils corroborent également toutes les lignes directrices actuelles qui privilégient l'utilisation de ces antibiotiques durant la grossesse comme traitement de première intention des infections maternelles durant la période gestationnelle compte tenu de leur innocuité documentée durant cette période. L'utilisation de la nitrofurantoïne (OR ajusté= 0.70; IC 95 % : 0.51 -0.96, 39 cas exposés) et de l'amoxicilline (OR ajusté= 0.67; IC 95 % : 0.59 -0.77, 257 cas exposés) est associée à une diminution statistiquement significative, respectivement de 30% et de 33% du risque d'avortement spontané. Ces résultats sont intéressants dans la mesure où ces deux antibiotiques sont parmi les plus utilisées durant la grossesse. En effet, la nitrofurantoïne constitue une des premières lignes du traitement des infections urinaires et l'antibiotique le plus utilisé aux États-Unis durant la gestation et l'amoxicilline est l'antibiotique le plus utilisé au Québec (8, 15, 290). Toutefois, ces effets protecteurs observés pour ces deux antibiotiques pourraient s'expliquer en partie par le fait que les femmes ayant été traitées pour une bactériurie asymptomatique durant la grossesse avec ces deux antibiotiques sont plus informées sur des questions de santé durant la grossesse et seront donc plus enclines à recourir à un professionnel de la santé et recevoir un diagnostic

d'une infection urinaire asymptomatique comparativement aux femmes qui n'ont reçu aucune prescription d'un antibiotique. Ainsi, il est possible que ces femmes aient une meilleure hygiène de vie également ou aient bénéficié d'un meilleur suivi de leur grossesse à cause de leur contact avec des professionnels de santé. La chance pourrait également expliquer ces effets protecteurs étant donné que ces résultats ne sont plus statistiquement significatifs après qu'une correction de Bonferroni ait été réalisée pour tenir compte des comparaisons multiples.

Nous avons démontré une augmentation statistiquement significative de 65 % du risque d'avortement spontané associé à l'utilisation de l'azithromycine (OR ajusté= 1.65; IC 95 % :1.34-2.02, 110 cas exposés) comparativement à aucune utilisation d'un antibiotique. Ce résultat est différent d'une étude précédente conduite à partir des données d'un SIT probablement à cause de la petite taille d'échantillon Nous avons observé qu'une exposition à la clarithromycine est associée à augmentation statistiquement significative de plus de deux fois du risque d'avortement spontané (OR ajusté= 2.35; IC 95 % : 1.90-2.91, 111 cas exposés). Ce résultat est similaire à celui d'une étude de cohorte conduite à partir des bases de données administratives au Danemark (212).

Nous avons rapporté que l'utilisation des quinolones (OR ajusté= 2.72; IC 95 % : 2.27-3.27, 160 cas exposés) et celle des tétracyclines en début de grossesse (OR ajusté= 2.59; IC 95 % : 1.97-3.41, 67 cas exposés) sont également associées à une augmentation statistiquement significative de plus de deux fois du risque d'avortement spontané comparativement à aucune utilisation d'un antibiotique. Ces résultats renforcent les lignes directrices actuelles qui ne recommandent pas l'utilisation de ces deux classes d'antibiotiques durant la grossesse. Un effet de classe a également été observé pour ces antibiotiques(291).

Nous avons montré une augmentation statistiquement significative de 70 % du risque d'avortement spontané après une exposition à la métronidazole (OR ajusté= 1.70; IC 95 % : 1.27 -2.26, 53 cas exposés) comparativement à aucune exposition à un antibiotique. Une augmentation similaire a été observée dans une étude de cohorte antérieure menée à partir des bases de données administratives du Tennessee(225). L'utilisation des sulfonamides est associée à une augmentation statistiquement significative de deux fois du risque d'avortement spontané (OR ajusté= 2.01; IC 95 % : 1.36-2.97, 30 cas exposés) comparativement à aucune utilisation d'un antibiotique.

Toutes les analyses de sensibilité conduites dans cette étude ont montré des résultats similaires à ceux des analyses principales.

6.1.2 Deuxième étude: Use of trimethoprim–sulfamethoxazole during pregnancy and risk of spontaneous abortion: a nested case control study

Dans cette deuxième étude, notre objectif est de quantifier l'association entre l'utilisation de la combinaison sulfaméthoxazole-triméthoprime et une augmentation statistiquement significative du risque d'avortement spontané. Nous avons jugé opportun d'évaluer spécifiquement cette molécule à cause du fait qu'en plus d'être utilisée dans le traitement des infections urinaires dans la population générale, la combinaison de la sulfaméthoxazole-triméthoprime est aussi indiquée dans la prévention de la malaria et des infections opportunistes chez les patients VIH positif(292, 293). De plus, dans notre première étude, nous avons évalué le risque d'avortement spontané associé seulement à la classe des sulfonamides. Les résultats de cette étude sont d'une importance capitale dans la mesure où plusieurs ECRs sont de plus en plus conduits avec cette molécule ou avec l'azithromycine comme potentielles options thérapeutiques en remplacement à la sulfadoxine-pyriméthamine dans la prévention de la

malaria durant la grossesse(32-34). Ainsi, nos résultats ont montré que l'exposition à la combinaison sulfaméthoxazole-triméthoprim (OR ajusté= 2.94; IC 95 % : 1.89-4.57, 25 cas exposés) est associée à une augmentation statistiquement significative de 2.94 fois du risque d'avortement spontané comparativement à des grossesses non-exposées aux antibiotiques. Cette augmentation est similaire à celle observée dans une étude de cohorte précédente conduite à partir des bases de données administratives du Danemark(214). Les conclusions de notre étude n'ont pas changé même après avoir contrôlé pour un biais d'indication (le risque d'avortement spontané a été comparé entre les grossesses exposées à la combinaison sulfaméthoxazole-triméthoprim comparativement à celles exposées à la pénicilline dans une cohorte composée uniquement de grossesse ayant eu un diagnostic d'infection urinaire) ou un biais protopathique possible (le risque d'avortement spontané a été évalué 15 jours avant la survenue de l'avortement spontané pour augmenter la probabilité que l'exposition à la combinaison sulfaméthoxazole-triméthoprim précède la survenue de l'avortement spontané)

6.1.3 Troisième étude: “Use of antibiotics during pregnancy and the risk of major congenital malformations: A population-based cohort study”. Publié dans Br J Clin Pharmacol. 2017 Jul 19. doi: 10.1111/bcp.13364.

Dans cette troisième étude, notre intérêt s'est porté vers l'évaluation de l'utilisation des antibiotiques au premier trimestre de grossesse et une augmentation statistiquement significative du risque de malformations congénitales majeures. Notre but est de compléter le tableau sur le risque tératogène lié à l'utilisation des antibiotiques en vue d'identifier les antibiotiques à privilégier pour le traitement des infections maternelles en début de grossesse comme dans la première et à la deuxième étude.

Une des particularités de cette étude réside dans le fait que nous avons été capables de regarder des malformations congénitales majeures touchant huit systèmes du corps humain (malformations congénitales du système nerveux central, des yeux, des oreilles, du visage et du cou, du système cardiovasculaire, respiratoire, digestif, musculosquelettique, urinaire et des malformations congénitales des organes génitaux) et des malformations congénitales majeures touchant quatre organes en particulier, y compris le cœur (malformations cardiaques).

Ainsi, comme dans la première et la deuxième étude, les résultats de cette troisième étude constituent également une contribution majeure aux études de teratogénicités disponibles sur les antibiotiques et permettent aux cliniciens de faire des choix éclairés lors du traitement des infections maternelles durant la grossesse en privilégiant les antibiotiques qui sont les plus sûrs pour la mère et le fœtus.

Les résultats ont montré que l'utilisation des antibiotiques les plus utilisés durant la grossesse, notamment les pénicillines (amoxicilline), les céphalosporines et les antiseptiques urinaires (nitrofurantoïne) n'est pas associée à une augmentation statistiquement significative du risque de malformations congénitales majeures ou de malformations congénitales majeures touchant des systèmes ou des organes du corps humain. Ces résultats rassurants concordent avec ceux des études précédentes(213, 223, 228, 229, 234, 238, 253). De plus, ils supportent les lignes directrices actuelles qui supportent l'utilisation des céphalosporines ou de l'amoxicilline durant la grossesse.

Nous avons également observé que l'exposition à la clindamycine est associée à une augmentation statistiquement significative de 34% du risque de malformations congénitales majeures (OR ajusté= 1.34, 95 % IC : 1.02-1.77, 60 cas exposés), de 67% du risque

malformations congénitales majeures du système musculosquelettique (OR ajusté= 1.67, 95 IC : 1.12-2.48, 29 cas exposés) et de 81% du risque de communications inter auriculaire ou interventriculaire (OR ajusté= 1.81, 95 % IC : 1.04-3.16, 13 cas exposés). Des résultats similaires ont également été observés lorsque les grossesses exposées aux pénicillines avaient été utilisées comme groupe de référence. Bien qu'une plausibilité biologique ait été proposée pour expliquer nos résultats, d'autres études doivent être conduites pour les confirmer.

Notre étude a également montré une association entre l'utilisation de la doxycycline et une augmentation statistiquement significative de plus de deux fois du risque de malformations congénitales majeures du système cardiovasculaire (OR ajusté= 2.38, 95%IC : 1.21-4.67, 9 cas exposés), du risque de malformations congénitales majeures du cœur (OR ajusté= 2.46, 95 % IC, 1.21-4.99, 8 cas exposés) ainsi que de plus de trois fois du risque de communications inter auriculaire ou interventriculaire (OR ajusté= 3.19, 95 % IC, 1.57-6.48, 8 cas exposés). Des résultats similaires ont également été observés lorsque les grossesses exposées aux pénicillines avaient été utilisées comme groupe de référence. Ces résultats sont comparables à ceux d'une étude précédente conduite à partir des données d'un registre de surveillance des anomalies congénitales aux États-Unis(239). Ils renforcent aussi les lignes directrices actuelles qui ne recommandent pas l'utilisation des tétracyclines durant la grossesse.

D'autres associations ont été observées avec les macrolides (une anomalie), l'érythromycine (une anomalie) les quinolones (une anomalie), moxifloxacine (une anomalie), ofloxacine (une anomalie) et la phénoxyéthylpénicilline (une anomalie). Malgré le fait que la chance ou un biais de confusion résiduelle pourraient potentiellement expliquer certaines des

associations rapportées avec l'utilisation de ces antibiotiques, d'autres études sont nécessaires pour répliquer ces résultats dans d'autres populations.

6.1.4 Quatrième étude: “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”. Publié dans BMC Medicine 2015 Aug 14; 13:193.

Dans cette quatrième étude, nous avons réalisé une méta-analyse pour évaluer si les antipaludiques utilisés pour la prévention de la malaria durant la grossesse peuvent réduire le risque de faible poids à la naissance.

Notre intérêt à conduire ce projet réside dans le fait que plusieurs antibiotiques, notamment l'azithromycine et la sulfaméthoxazole-triméthoprimine, sont considérés comme de potentielles options thérapeutiques de remplacement à la sulfadoxine-pyriméthamine dans la prévention de la malaria durant la grossesse(32-34). Il a été rapporté également que deux doses ou plus de sulfadoxine-pyriméthamine (le traitement standard actuel utilisé pour la prévention de la malaria durant la grossesse) avaient un effet protecteur contre la survenue des infections transmissibles sexuellement par le sang (chlamydie, gonorrhée) et des infections du tractus génital durant la grossesse(294). De plus, chaque année, 1 million de Canadiens vont dans les régions impaludées principalement pour des raisons professionnelles, de tourisme ou pour visiter leur famille dans leur pays d'origine(29, 36, 37) Étant donné que, 8-14 % du faible poids à la naissance survenant dans ces régions sont dus à la malaria(39) , il nous a paru important de déterminer si le traitement préventif de la malaria durant la grossesse permet de réduire le risque de survenue de cette issue dans ces régions.

Nos résultats ont montré essentiellement que les antipaludiques, en général utilisés dans la prévention de la malaria durant la grossesse, sont associés à une réduction statistiquement

significative de 27 % du risque de faible poids à la naissance (RR ajusté= 0.73, 95 % IC : 0.56-0.97, 10 études).

Nous avons également démontré que trois doses de sulfadoxine-pyriméthamine (le traitement standard pour la prévention de la malaria durant la grossesse) est associée à une réduction statistiquement significative de 25 % du risque de faible poids à la naissance comparativement à deux doses de ce médicament. (RR ajusté= 0.75, 95%IC : 0.59-0.96, cinq études).

Aucune différence statistiquement significative du risque de faible poids à la naissance n'a été observée lorsque deux doses de la sulfadoxine-pyriméthamine avaient été comparées à la combinaison sulfaméthoxazole-triméthoprième (RR = 0.62, 95%IC : 0.25-1.52, une étude). En revanche, le régime thérapeutique contenant de l'azithromycine est associé à une réduction de 36 % du risque de faible poids à la naissance (RR = 0.64, 95 % IC : 0.43-0.97, une étude) comparé à deux doses de sulfadoxine -pyriméthamine. Cependant, ces résultats ne nous permettent pas de tirer une conclusion définitive due au fait que très peu de données sont disponibles dans la littérature. Ainsi, d'autres ECRs devraient être conduits pour confirmer ces résultats.

Notre étude a également rapporté que la sulfadoxine-pyriméthamine ne réduit pas le risque de faible poids à la naissance dans les régions où la prévalence des marqueurs moléculaires de la résistance à ce médicament dépasse les 50 % (RR = 0.99, 95%IC : 0.80-1.22, trois études), d'où l'urgence de trouver des options thérapeutiques efficaces en remplacement à la sulfadoxine-pyriméthamine dans ces régions.

6.1.5 Cinquième étude: “Methodological quality of antimalarial randomized controlled trials during pregnancy and its impact on the risk of low birth weight”. Publié dans le British Journal of Clinical Pharmacology (BJCP) 2016 Sep :82(3):806-13.

Dans notre cinquième étude, notre objectif est de décrire le risque de biais survenant pour chaque caractéristique des essais cliniques menés durant la grossesse dans le domaine de la malaria et d'évaluer si l'introduction de l'énoncé du CONSORT en 1996 est associée à une amélioration statistiquement significative de la qualité du rapport de ces ECRs dans la littérature. Nous nous sommes aussi intéressés à examiner si les biais survenant pour chaque caractéristique des ECRs pouvaient influencer l'efficacité des antipaludiques utilisés pour la prévention de la malaria durant la grossesse. Ainsi, pour répondre à ces objectifs, nous avons utilisé les données provenant de la méta-analyse conduite dans notre quatrième étude.

Les résultats de cette étude ont montré que 8% des ECRs conduits dans le domaine de la malaria chez la femme enceinte ont un risque de biais faible. Cependant, cette proportion pourrait être sous-estimée dans cette étude. Toutefois, ces résultats sont comparables à ceux conduits dans une étude décrivant les essais cliniques menés dans le domaine de la malaria dans la population générale(295).

Nous avons également démontré que l'introduction de l'énoncé du CONSORT en 1996 est associée à une amélioration significative de la qualité des rapports des ECRs conduits dans le domaine de la malaria chez la femme enceinte en ce qui concerne certaines de leurs caractéristiques (la séquence de génération de la randomisation et la randomisation cachée). Ces résultats sont également similaires à ceux conduits dans une autre étude évaluant la qualité des ECRs conduits chez des femmes ayant le syndrome des ovaires polykystiques(296). Une surestimation de l'efficacité des antipaludiques pour réduire le risque de faible poids à la

naissance a été observée dans les ECRs ayant rapporté des méthodes de randomisation ou de randomisation cachée inadéquates ou ayant présenté d'autres problèmes liés à la conduite des ECRs. Cette surestimation de l'effet du traitement a également été observée dans plusieurs études précédentes présentant des limites méthodologiques(297-299).

Ainsi, cette étude montre l'intérêt de promouvoir l'utilisation de l'énoncé du CONSORT dans le rapport des ECRs conduits dans le domaine de la malaria chez la femme enceinte et de la nécessité d'examiner l'influence des biais pouvant survenir dans ces études sur les conclusions des méta-analyses.

6.2 Discussion générale

De façon générale, nous avons démontré que l'utilisation des pénicillines (amoxicilline), des céphalosporines et de la nitrofurantoïne n'est pas associée à une augmentation statistiquement significative du risque de malformations congénitales majeures ou d'avortement spontané. Ces résultats concordent avec les lignes directrices actuelles qui recommandent l'utilisation des pénicillines et des céphalosporines comme traitement de première intention durant la grossesse. Ils sont également très importants dans la mesure où ils vont aider les professionnels de santé dans les traitements des infections maternelles gestationnelles, surtout en début de grossesse. En effet, le choix des antibiotiques à utiliser durant la grossesse doit tenir compte de la présentation clinique, de la résistance locale, de l'efficacité et du profil d'innocuité de l'antibiotique à prescrire. Par exemple, les lignes directrices du traitement de l'infection urinaire (bactériurie asymptomatique et cystite) en début de grossesse pourraient privilégier l'utilisation de la nitrofurantoïne (taux de résistance de *E coli* à la nitrofurantoïne de 5%) et les céphalosporines (taux de résistance de *E coli* aux céphalosporines varie entre 2 à 8 %) sur base

des résultats observés et de la résistance locale. Si la résistance locale ne dépasse pas les 20%, l'utilisation de l'amoxicilline pourrait être envisagée également. En ce qui concerne le traitement des infections respiratoires et des ITSS (chlamydiae et gonorrhée) en début de grossesse ou même chez les femmes en âge de procréer, les lignes directrices pourraient également privilégier l'utilisation de l'amoxicilline ou des céphalosporines.

Nous avons montré que l'exposition à l'azithromycine et à la clarithromycine est associée respectivement à une augmentation statistiquement significative de 65% et de plus de deux fois du risque d'avortement spontané. Les macrolides augmentent également de façon statistiquement significative le risque de 46% du risque de malformations digestives. Bien que ces résultats ne soient pas alarmants parce que le risque absolu de ces issues demeure faible, nos résultats recommandent la prudence dans la prescription de ces antibiotiques durant la grossesse.

Nous avons démontré que l'utilisation des quinolones et des tétracyclines est associée à une augmentation statistiquement significative de plus de deux fois du risque d'avortement spontané. L'exposition aux quinolones est associée à une augmentation statistiquement significative de 89% du risque de malformations congénitales du système urinaire. L'utilisation de la doxycycline augmente de plus de deux fois le risque de malformations congénitales du système cardiovasculaire et de plus de trois fois le risque de communication inter auriculaire. Ces résultats renforcent les lignes directrices actuelles qui ne recommandent pas la prescription de ces antibiotiques durant la grossesse sur base de données animales. Ils sont également importants dans la mesure où c'est la première étude qui démontre clairement un risque tératogène (effet de classe en ce qui concerne le risque d'avortement spontané) associé à l'utilisation des quinolones durant la grossesse à partir de données humaines. Ces résultats viennent donc s'ajouter à la longue liste d'effets indésirables observés dans la population

générale suite à l'utilisation des fluoroquinolones. Ils renforcent ainsi tous les avertissements (« warnings ») émis récemment par Santé Canada et la « FDA » concernant l'utilisation des fluoroquinolones.

L'exposition à la métronidazole est associée à une augmentation statistiquement significative du risque d'avortement spontané de 70%. Toutefois, aucune association n'a été observée avec les malformations congénitales majeures. Ces résultats illustrent l'importance d'examiner le risque lié à ces deux issues lors de l'évaluation du risque tératogène associé à l'utilisation d'un médicament en début de grossesse. En effet, il est possible que la métronidazole ait provoqué des malformations congénitales sévères qui sont incompatibles avec la vie et qui sont expulsées de l'organisme sous forme d'avortement spontané, ce qui pourrait expliquer le manque d'association observé avec les malformations congénitales dans toutes études antérieures. Nous avons démontré aussi que l'exposition à la clindamycine n'est pas associée à une augmentation statistiquement significative du risque d'avortement spontané. Cependant, elle augmente de façon statistiquement significative le risque de malformations congénitales majeures du système musculosquelettique de 67% et de 81% le risque de communication inter auriculaire ou interventriculaire. Compte tenu du fait que ces deux antibiotiques sont utilisés dans le traitement de la vaginose bactérienne, il est urgent que ces résultats puissent être répliqués par d'autres études. De plus, la clindamycine est également le traitement de première ligne de la malaria non compliquée au premier trimestre de la grossesse selon les recommandations de l'OMS. Ainsi, des études conduites dans des régions endémiques pour la malaria sont indispensables également.

L'exposition à la combinaison sulfaméthoxazole-triméthoprième augmente de façon statistiquement significative le risque d'avortement spontané de 2.94 fois. En revanche, nous

n'avons pas démontré une augmentation statistiquement significative du risque d'avortement spontané à cause du petit nombre de femmes enceintes exposées à ce médicament. Ces résultats corroborent également certaines lignes directrices qui considèrent que l'utilisation de la combinaison sulfaméthoxazole-triméthoprimine devrait être proscrite au premier trimestre de la grossesse.

Nous avons également démontré que les antipaludiques utilisés pour la prévention de la malaria diminuent de façon statistiquement significative le risque de faible poids à la naissance de 27%. Toutefois, cette diminution pourrait être surestimée. L'utilisation de trois doses comparativement à deux doses de sulfadoxine-pyriméthamine diminue le risque de faible poids à la naissance de 25%. Ces résultats supportent les lignes directrices actuelles émises par l'OMS pour le traitement préventif de la malaria durant la grossesse. Cependant, ce traitement n'est plus efficace dans les régions où la prévalence des marqueurs moléculaires de la résistance à ce médicament dépasse les 50 %, d'où l'urgence de trouver des options thérapeutiques efficaces en remplacement à la sulfadoxine-pyriméthamine dans ces régions.

6.3 Forces et limite de ces études

Les cinq études de ce projet de thèse présentent des forces et des limites qui ont été détaillées dans chacun des articles présentés dans le chapitre 5 rapportant les résultats

6.3.1 Forces de ces études

6.2.1.1 Utilisation de la CGQ comme source de données

Les trois premières études de cette thèse ont utilisé des données provenant de la CGQ qui contient de l'information sur toutes les grossesses survenues au Québec entre 1998-2009 et ayant été couvertes par la RAMQ pour la dispensation de leurs médicaments. Ceci a constitué

un avantage considérable dans la mesure où il a permis de réduire la possibilité d'introduire un biais de sélection dans la conduite de ces études. En effet, ce biais est une erreur systématique qui produit une estimation incorrecte de la mesure d'association parce que la population à l'étude diffère de la population cible(300). Dans une étude cas-témoin, il survient à cause du fait que les témoins sélectionnés ne proviennent pas de la même population source que les cas pour la simple raison que leur sélection pourrait être influencée par l'exposition étudiée(300). Dans étude de cohorte en revanche, ce biais survient si les pertes au suivi sont liées au développement de l'événement, ce qui se traduit par des pertes au suivi différentiel entre le groupe exposé et non-exposé. Compte tenu du fait que la CGQ inclut toutes les grossesses survenues au Québec entre 1998-2009 et couvertes par la RAMQ pour la dispensation de leurs médicaments, il est très peu probable que la sélection des témoins dans nos deux études cas-témoins (la première et la deuxième étude) provienne d'une population source différente de celle des cas d'avortements spontanés. De plus, les pertes au suivi dans la CGQ arrivent uniquement si la femme décide de quitter la province du Québec (déménagement); il est ainsi peu probable qu'un biais de sélection survienne dans notre étude de cohorte sur les malformations congénitales (troisième étude).

La CGQ inclut également des renseignements collectés de façon prospective sur toutes les prescriptions des femmes couvertes par la RAMQ pour leur médicament et les diagnostics posés par les médecins. Ceci limite ainsi la possibilité d'introduire un biais de rappel qui était très fréquent dans les études antérieures ayant évalué le risque d'avortement spontané ou de malformations congénitales associés à l'utilisation des antibiotiques. Le biais de rappel est une erreur systématique qui produit une estimation incorrecte de la mesure d'association à cause d'une erreur de classification différentielle dans la mesure de l'exposition(301). Dans ce cas,

l'exposition est mesurée de façon rétrospective après que l'issue soit déjà survenue. En conséquence, une femme ayant eu un avortement spontané, par exemple, aura plus tendance à se souvenir des médicaments qu'elle a utilisés si on l'interroge à ce sujet quelque temps après comparativement à une femme qui n'a pas eu d'avortement spontané. Ceci pourra entraîner alors une surestimation de l'effet du traitement (mesure d'association). Dans la CGQ, l'exposition des médicaments en général et des antibiotiques en particulier est collectée de façon prospective à partir du fichier pharmaceutique de la RAMQ, il est donc improbable qu'un biais de rappel soit introduit dans toutes nos études.

La CGQ est une des rares cohortes périnatales qui contient l'âge gestationnel des grossesses déterminé à partir d'une échographie, ce qui est essentiel pour déterminer la période d'exposition aux antibiotiques. En effet, la connaissance de la fenêtre d'exposition aux antibiotiques de façon précise permet d'éviter des erreurs de classification non-différentielle dans la mesure de l'exposition qui pourrait biaiser nos résultats vers un effet nul comme dans plusieurs études antérieures.

De plus, l'utilisation de la CGQ nous a permis d'avoir de larges tailles d'échantillons pour évaluer le risque d'avortement spontané et des malformations congénitales associés à l'utilisation des antibiotiques en début de grossesse. Par exemple, le nombre médian des femmes exposées aux macrolides était de 818.5 femmes enceintes (interquartile=120 femmes-540.5 femmes) dans les études antérieures sur les malformations congénitales et de 401 femmes enceintes (interquartile=324 femmes enceintes-1449.25 femmes enceintes) dans les études antérieures sur les avortements spontanés. Dans notre thèse, la taille d'échantillon des femmes enceintes exposées aux macrolides est de 1789 pour l'étude sur les avortements spontanés et de

2332 pour l'étude sur les malformations congénitales. Ceci a eu comme conséquence d'augmenter la probabilité de détecter des différences entre les groupes de traitement à évaluer (puissance statistique), mais aussi d'étudier des malformations congénitales majeures touchant huit systèmes différents du corps humain. Nous avons également été capables d'examiner le risque d'avortement spontané et de malformations congénitales majeures associés à l'utilisation de 17 types d'antibiotiques parmi lesquels ceux qui sont les plus utilisés au Québec et dans le monde.

Un autre avantage considérable est le fait que nos résultats produits à partir données de la CGQ constituent le reflet de la pratique médicale de routine au Québec (« real world data »), ce qui contraste avec les résultats obtenus à partir des ECRs qui ne sont pas toujours applicables à des populations particulières comme la femme enceinte.

Les coûts relativement abordables d'accès aux données de la CGQ pour effectuer des études de pharmaco-épidémiologie pour évaluer des issues adverses comme les avortements spontanés ou les MCMs méritent également d'être mentionnés comme un avantage certain comparé aux ECRs.

La CGQ a également l'avantage d'avoir des données validées sur l'exposition. En effet, une étude de validation menée par notre groupe et comparant les informations sur les prescriptions des antibiotiques collectées à partir du fichier pharmaceutique de la RAMQ et celles recueillies à partir des questionnaires auto-administrés à des mères sur les antibiotiques consommés durant la grossesse a montré une très bonne validité prédictive positive (VPP=87%) et une validité prédictive négative (VPN=92%)(262). Ainsi, il est très peu probable qu'une

erreur de classification non-différentielle dans la mesure de l'exposition aux antibiotiques ne soit présente dans nos trois premières études.

La CGQ contient également des données validées sur les MCMs. Une étude de validation comparant les diagnostics identifiés dans le fichier médical de la RAMQ et le fichier des hospitalisations de Med-Écho et ceux posés par des médecins et consignés dans les dossiers médicaux des patients a montré une validité prédictive positive (VPP=78.1%) et une validité prédictive négative (VPN=94.2%) élevées(263). Une VPP dépassant les 80% a été observée pour les malformations cardiaques, digestives, urinaires et les fentes labio-palatines. Ceci diminue la probabilité d'avoir une erreur de classification non-différentielle qui pourrait biaiser l'estimé vers un effet nul dans notre étude sur les MCMs (troisième étude).

La CGQ a également l'avantage d'inclure un grand nombre de variables qui sont des facteurs de risque des MCMs et des avortements spontanés. En effet, le biais de confusion est présent si l'association entre une exposition et une issue donnée peut s'expliquer en totalité ou en partie par une autre variable mesurée ou non dans une étude(301). Ainsi, cette variable est considérée comme un facteur de confusion si elle est associée à l'exposition et à l'issue et ne se retrouve pas sur le chemin causal entre l'exposition et l'issue. Toutefois, l'ajustement pour cette variable (si elle est mesurée dans l'étude) dans un modèle multivarié, par exemple (il s'agit d'un modèle statistique qui permet d'obtenir l'association entre l'exposition et l'événement d'intérêt en tenant compte simultanément de l'effet d'un ou plusieurs facteurs confondants inclus dans le modèle), permet d'obtenir la vraie mesure d'association entre l'exposition et l'issue étudiée. Ainsi, plusieurs covariables ont été considérées pour le contrôle de la confusion dans les trois premières études comparativement aux études antérieures. Ces facteurs potentiels de confusion

ont été soigneusement sélectionnés a priori à partir d'une revue de la littérature décrite au niveau des sections 2.3.1.3 et 2.3.2.3. Ces variables comprennent essentiellement les caractéristiques sociodémographiques de la mère, les comorbidités (diabète, asthme, dépression, hypertension, etc.) et les infections maternelles (infections urinaires, respiratoires, vaginose bactérienne.) ainsi que des variables décrivant l'utilisation des services de santé par la mère. Par conséquent, il est peu probable qu'un biais de confusion explique entièrement les effets observés dans nos études.

6.2.1.2 Utilisation de données agrégées

Une méta-analyse et une méta-régression ont été utilisées dans ce projet de thèse pour répondre aux objectifs de la quatrième et la cinquième étude. Elles ont l'avantage de faire la synthèse des connaissances sur un sujet donné à partir de données probantes pour aider les professionnels de la santé à la décision clinique dans leur pratique quotidienne(302). Elles sont aussi utiles pour décideurs de la santé publique lors de la rédaction ainsi que la mise à jour des lignes directrices sur des problèmes de santé(302). Ainsi, les résultats de nos études ont permis de produire des évidences qui renforcent les lignes directrices actuelles sur l'utilisation des antipaludiques pour la prévention de la malaria durant la grossesse, mais aussi de mettre en évidence les pistes de recherche futures notamment en ce qui concerne les options thérapeutiques devant remplacer la sulfadoxine-pyriméthamine (le traitement standard actuel) dans les régions où la prévalence des marqueurs de résistance à ce médicament dépasse 50 %.

6.2.1.3 Contrôle du biais d'indication

La plus grande menace dans une étude de pharmaco-épidémiologie demeure le biais d'indication qui survient lorsque l'indication du traitement peut expliquer en totalité ou en partie la survenue de l'issue étudiée(303). Dans nos études, un biais d'indication surviendrait si, par

exemple, l'infection urinaire est associée à la prescription d'un antibiotique et à la survenue d'un avortement spontané ou d'une malformation congénitale, ce qui créerait une fausse association entre l'utilisation d'un antibiotique et une augmentation du risque d'avortement spontané ou de malformations congénitales. Ainsi, une des stratégies pour contrôler ce biais consiste à utiliser un groupe comparateur en assumant qu'il est prescrit pour la même indication que le groupe d'exposition(303). Une des limites des études antérieures était le manque de contrôle pour un biais d'indication. Donc, pour pallier cette limite, deux groupes comparateurs actifs, notamment les pénicillines ou les céphalosporines, ont été utilisés dans les trois premières études. Le choix de ces molécules réside dans le fait qu'elles sont généralement prescrites pour les mêmes indications que d'autres antibiotiques comme les macrolides ou les quinolones(69, 290, 304). Dans la première et la deuxième étude, nous avons également restreint nos analyses à des grossesses ayant eu une infection urinaire ou une infection respiratoire qui sont très fréquentes durant cette période(8). Ceci nous a permis de contrôler davantage pour le biais d'indication en comparant des antibiotiques qui sont indiqués pour le traitement de ces conditions aux pénicillines qui constitue la classe d'antibiotique la plus utilisée durant la grossesse(20). Les résultats obtenus après avoir contrôlé pour un potentiel biais d'indication n'ont pas changé les conclusions de nos analyses principales. Ainsi, il est peu probable qu'un biais d'indication puisse entièrement expliquer les résultats observés dans nos études.

6.2.1.4 Analyses de sensibilité

Plusieurs analyses de sensibilité ont été conduites dans les trois premières études afin de nous assurer de la robustesse des résultats. Les études précédentes, notamment celles ayant évalué le lien entre la survenue des avortements spontanés associés à l'utilisation des antibiotiques durant la grossesse, n'avaient pas ajusté pour un possible biais protopathique. En

effet, ce biais peut survenir lorsqu'un médicament est prescrit pour le traitement des symptômes d'une issue déjà présente et qui est confondue avec l'indication du traitement(305). Ainsi, pour s'assurer que l'exposition aux antibiotiques a précédé la survenue d'un avortement spontané dans les deux premières études et exclure la possibilité d'un biais protopathique, nous avons redéfini notre exposition en considérant des prescriptions remplies entre le début de la grossesse et 15 jours avant la date index (date calendaire du diagnostic de l'avortement spontané). Les résultats observés n'ont pas été différents de ceux observés dans l'analyse principale. Ainsi, il est peu probable qu'un biais protopathique puisse expliquer les résultats observés dans nos études.

Plusieurs comparaisons ont été réalisées, notamment dans la première étude. Cela pourrait avoir comme conséquence d'augmenter la probabilité d'avoir des résultats statistiquement statistiques due à une inflation de l'erreur de type 1(306). Ainsi, pour pallier ce problème, une correction de Bonferroni a été utilisée pour ajuster pour les comparaisons multiples (multiple testing). Les résultats des analyses de sensibilité sont en général similaires à celles des analyses principales dans les trois premières études.

6.2.1.5 Plausibilité biologique

Une plausibilité biologique a été rapportée dans la littérature pour tous les résultats statistiquement significatifs obtenus dans les trois premières études ayant évalué le risque d'avortement spontané ou de malformations congénitales majeures associé à une exposition aux antibiotiques durant la grossesse. En effet, les quinolones inhibent l'enzyme ADN gyrase, ce qui entraîne des lésions au niveau de l'ADN cellulaire qui peut provoquer la survenue d'un avortement spontané ou d'une malformation congénitale (lésion partielle de l'ADN)(307). Les tétracyclines inhibent la production des cytokines pro-inflammatoires et des métallo protéases

matricielles qui jouent un rôle dans le remodelage tissulaire, l'invasion trophoblastique ainsi que la décidualisation de l'endomètre(308). Ceci entraîne des anomalies placentaires qui ont été liés à la survenue de malformations congénitales et d'avortements spontanés(309). La métronidazole augmente la production des radicaux libres qui pourrait entraîner des lésions au niveau de l'ADN et provoquer la survenue d'un avortement spontané ou d'une malformation congénitale (lésion partielle de l'ADN)(310). La clindamycine (« nitrosatable drugs ») comprend un groupement amine tertiaire dans sa structure chimique qui, en présence de nitrites dans un milieu acide (l'estomac gastrique), produit des composés N nitrosés endogènes(311, 312). Ce sont ces composés qui provoquent l'alkylation de l'ADN des cellules embryonnaires et qui entraînent la survenue de malformations congénitales(313, 314). Les macrolides agissent par leurs propriétés arythmogènes (par inhibition des canaux potassiques localisés au niveau du cœur) qui jouent un rôle important dans la régulation du rythme cardiaque lors du développement embryonnaire(245). Un tel effet serait ainsi à l'origine de la survenue d'un avortement spontané ou même d'une malformation cardiaque.

Ainsi, tous les mécanismes biologiques expliquant la survenue d'avortement spontané et de malformations congénitales majeures en lien avec l'utilisation de ces antibiotiques contribuent à renforcer les résultats obtenus dans nos études; cependant, cela ne constitue pas nécessairement une preuve d'une relation de cause à effet entre les antibiotiques incriminés et le risque d'avortement spontané ou malformations congénitales majeures.

6.3.2 Limites de ces études

6.3.2.1 Absence des données sur les habitudes de vie

Certaines caractéristiques maternelles telles que les habitudes de vie (alcool, tabac, prise d'acide folique, obésité) ne sont pas disponibles dans la CGQ. Ces variables ont été identifiées dans notre revue de littérature décrite au niveau des sections 2.3.1.3 et 2.3.2.3 comme des facteurs de risque d'avortement spontané ou de MCMs.

Le manque d'ajustement pour ces variables dans les trois premières études pourrait potentiellement être une explication à certains de nos résultats. Cependant, l'utilisation de comparateurs actifs dans nos analyses a permis de réduire les différences en ce qui concerne les habitudes de vie de ces femmes entre le groupe exposé aux antibiotiques et le groupe contrôle formé de grossesses exposées aux pénicillines ou aux céphalosporines(315) . Ainsi, un biais de confusion non mesuré ne pourrait pas entièrement expliquer ces résultats.

6.2.2.2 Biais d'information

Le biais d'information est une distorsion de la mesure d'association due à une erreur de classification de l'exposition ou de l'issue étudiée. Ainsi, si l'erreur de classification est non-différentielle (utilisation d'un instrument de mesure non validé par exemple), les résultats seront biaisés vers un effet nul(316). En revanche, si l'erreur de classification est différentielle (Lorsque les sujets de chaque groupe sont évalués différemment), la mesure d'association pourrait être surestimée ou sous-estimée(316).

L'âge gestationnel pour tous les cas d'avortements spontanés n'était pas disponible dans la CGQ dans les deux premières études. Ainsi, lorsqu'il n'était pas présent dans le fichier de Med-écho, il a été estimé à l'aide d'un algorithme développé

précédemment par notre groupe pour évaluer le lien des avortements spontanés avec d'autres médicaments(130, 268). Toutefois, une analyse de sensibilité a été conduite en incluant des cas d'avortements spontanés ayant une durée de gestation validée par une échographie. Cette analyse a produit des résultats similaires à ceux de l'analyse principale à l'exception des quinolones (seulement quatre cas exposés d'où un manque de puissance statistique). Les avortements spontanés identifiés dans la CGQ concernent uniquement des avortements décelables cliniquement. Ainsi, tous les avortements qui sont passés inaperçus parce que la femme ne savait pas qu'elle était enceinte n'ont pas été inclus dans nos deux premières études. Ceci aurait pour conséquence de biaiser nos résultats vers un effet nul qui aurait le potentiel de sous-estimer nos résultats.

L'âge gestationnel médian pour le diagnostic d'un avortement spontané est de 14 semaines dans nos deux études. Ce qui contraste avec les 25% d'avortements spontanés qui surviennent avant la 12e semaine et les 1 à 2% après 12 semaines (317). Ainsi, deux hypothèses ont été émises pour expliquer ce résultat. Dans la première hypothèse, nous pensons que les avortements spontanés dues à l'utilisation des antibiotiques pourraient concerner des avortements tardifs (i.e. après la 12 semaines)(317). Dans la littérature, plusieurs désordres placentaires qui surviennent généralement plus tard durant la grossesse (2e ou 3e trimestre) ont également été rapportés après une exposition gestationnelle à certains antibiotiques(318, 319). Ainsi, les résultats de notre thèse pourraient ouvrir la voie à d'autres sujets de recherches pour explorer le rôle des antibiotiques incriminés dans la survenue des avortements spontanés en utilisant par exemple des modèles animaux. (quinolones, tétracycline, azithromycine, clarithromycine, cotrimoxazole, métronidazole). Dans la deuxième hypothèse, l'âge

médian de 14 semaines observé dans notre étude est probablement lié à l'algorithme que nous avons utilisé lorsque l'âge gestationnel n'était pas disponible dans la cohorte des grossesses. En revanche, lorsque nous considérons uniquement les cas d'avortements spontanés qui avaient un âge gestationnel disponible dans la CGQ, l'âge médian était de 9 semaines. Ce qui était similaire à celui observé dans la littérature pour les avortements spontanés précoces(317). De plus, lorsqu' on considérait uniquement les avortements spontanés avec une durée de gestation validée par une échographie dans notre analyse, les résultats étaient comparables à ceux de l'analyse principale. Ainsi dans le cas d'un avortement précoce, plusieurs théories ont été avancées pour expliquer cette issue défavorable notamment(320) : (1) des anomalies chromosomiques, (2) des anomalies génétiques, (3) des causes immunologiques, (4) des causes endocriniennes, (5) la fragmentation de l'ADN du sperme humain, (6) des causes épigénétiques, (7) des malformations utérines (8) des causes liées au style de vie, (8) des causes environnementales. Il a été démontré que les antibiotiques bactéricides entraîneraient la production de radicaux libres dans les cellules des mammifères qui seraient responsables de l'oxydation des acides nucléiques(321). Toutefois, malgré le fait que les anomalies chromosomiques apparaissent comme l'une des causes principales des avortements spontanés précoces, les données de la littérature actuelle soutiennent que l'étiologie des avortements spontanés est d'origine multifactorielle(320). En définitive, les résultats de notre thèse ouvrent la voie à des études in vivo et in vitro plus approfondies sur le rôle des antibiotiques dans la survenue des avortements spontanés

Une prescription remplie d'un antibiotique ne signifie pas nécessairement que la mère ait consommé ledit médicament. En revanche, une étude de validation menée par

notre groupe et comparant les informations sur les prescriptions des antibiotiques collectés à partir du fichier pharmaceutique de la RAMQ et celles recueillies à partir des questionnaires auto-administrés à des mères sur les antibiotiques consommés durant la grossesse a montré une très bonne validité prédictive positive (VPP=87%) et une validité prédictive négative (VPN=92%)(262). Ainsi, il est très probable que les femmes ayant reçu une prescription d'un antibiotique dans les trois premières études de cette thèse aient pris au moins un comprimé en début de grossesse.

La mesure du faible poids à la naissance dans les ECRs inclus dans la troisième et la quatrième étude n'a pas été faite de façon standardisée(322), ce qui aurait pu introduire un biais d'information et expliquer l'hétérogénéité de l'efficacité des antipaludiques.

6.2.2.3 Biais de confusion résiduelle.

La confusion résiduelle dans une étude peut être causée par un manque d'ajustement pour des facteurs de confusion non mesurés, par un manque de précision des données sur la variable de confusion ou par des erreurs de classification dans la mesure des variables de confusion.

Plusieurs facteurs de confusion ont été pris en compte dans les trois premières études. L'utilisation de deux comparateurs actifs comme groupe contrôle ainsi qu'une restriction de nos analyses à une cohorte de grossesses ayant un type spécifique d'infection (infections urinaires ou infections respiratoires) ont également été réalisées. De plus, un ajustement pour la sévérité des infections, notamment les infections urinaires, a été réalisé en contrôlant pour des « proxies » documentés de la sévérité des infections comme une exposition antérieure à des

antibiotiques, comorbidités (diabète), un diagnostic d'infections maternelles posé à l'hôpital ainsi qu'une hospitalisation précédente(323-325). Malgré que toutes ces analyses aient été conduites dans le but de contrôler pour un biais d'indication, un biais de confusion résiduelle ne peut pas être totalement exclu. En effet, les données sur les infections maternelles, par exemple, ne sont pas validées dans la CGQ, ce qui pourrait entraîner des erreurs de classification dans la mesure de ces variables et introduire de la confusion résiduelle même après ajustement pour ces dernières. De plus, le problème de résistance aux antibiotiques qui pourrait varier en fonction des types de médicaments pourrait, en partie, expliquer certains de nos résultats également(326).

6.2.2.4 Puissance statistique

La CGQ a permis de constituer de larges cohortes pour évaluer le risque d'avortement spontané et de malformations congénitales associés à l'utilisation des antibiotiques durant la grossesse. Toutefois, plusieurs des analyses menées dans les trois premières études, notamment celles ayant évalué le lien entre l'exposition à certains types d'antibiotiques et certaines malformations congénitales majeures touchant les systèmes du corps humain dans la troisième étude, n'avaient pas la puissance statistique nécessaire. Les mêmes limites ont également été rapportées dans la première étude en ce qui concerne certaines analyses de sensibilité.

La troisième étude a également souffert d'un manque de puissance statistique en ce qui concerne certaines analyses de sous-groupes, notamment celles dans lesquelles la sulfadoxine-pyriméthamine était comparée à la sulfaméthoxazole-triméthoprième ou à des régimes thérapeutiques contenant de l'azithromycine. Les résultats concernant l'impact des biais sur l'efficacité des antipaludiques pour la prévention de malaria dans la quatrième étude n'étaient

pas statistiquement significatifs pour certaines caractéristiques des ECRs évaluées par l’outil de Cochrane à cause du petit nombre d’études incluses dans la méta-analyse.

6.2.2.5 Les comparaisons multiples

Les comparaisons multiples dans une étude sont généralement associées à une augmentation de la probabilité d’avoir des résultats statistiquement statistiques due à une inflation de l’erreur de type 1(306). Parmi les méthodes recommandées pour corriger ce problème figure la correction de Bonferroni qui, en ajustant pour les multiples tests réalisés (« multiple testing »), diminue l’erreur de type 1, mais augmente l’erreur de type 2 (i.e. la probabilité d’accepter l’hypothèse nulle alors que l’hypothèse alternative est vraie) pour des associations qui ne sont pas nulles(327, 328). Ainsi, une augmentation de l’erreur de type 2 (β) peut s’accompagner d’une diminution de la puissance statistique ($1-\beta$) et donc la possibilité d’identifier un vrai résultat statistiquement significatif.

Dans notre quatrième étude, plusieurs comparaisons ont été faites, ce qui augmentait la probabilité que certains résultats observés dans cette étude puissent être dus à la chance. Pour éviter qu’une véritable association puisse passer inaperçue à cause du petit nombre de malformations congénitales spécifiques exposées aux antibiotiques, aucun ajustement pour les comparaisons multiples n’a été réalisé. Toutefois, les résultats de cette étude sont similaires à ceux rapportés par les études antérieures et plusieurs mécanismes biologiques pourraient expliquer les associations observées.

6.2.2.6 La validité externe

La CGQ inclut les informations sur toutes femmes enceintes qui sont couvertes par la RAMQ pour la dispensation de leurs médicaments(14). Tous les travailleurs qui ne sont pas admissibles à un régime privé d'assurance médicaments offert par l'entremise de leur employeur ou celui de leur conjoint, individus âgés de 65 ans ou plus, ou prestataires de l'aide financière de dernier recours, sont admissibles pour bénéficier de ce régime public d'assurance médicaments(14).

Une étude menée précédemment par notre groupe a démontré que les femmes couvertes par la RAMQ pour la dispensation de leur médicament présentaient un niveau socio-économique moins élevé que celles couvertes par un régime privé. Cette différence a pour conséquence de limiter la généralisation des résultats sans entacher la validité interne des études conduites à partir de la CGQ(264). Ainsi, les résultats observés dans les trois premières études ne peuvent pas être directement appliqués aux femmes enceintes québécoises couvertes par un régime privé pour la dispensation de leur médicament.

La validité externe de la cinquième étude est également limitée. En effet, les ECRs inclus dans cette étude sont basés sur la méta-analyse conduite dans la quatrième étude et répondent à des critères d'inclusion particuliers. Ainsi, la qualité méthodologique des ECRs, évaluée dans la cinquième étude, pourrait être différente de celle des ECRs qui ne répondent pas aux critères d'inclusion de méta-analyse. Cependant, une étude ayant évalué les caractéristiques des ECRs sélectionnées aléatoirement dans la littérature et conduits dans le domaine de la malaria a observé des résultats similaires à ceux obtenus dans notre cinquième étude(295).

Chapitre 7. Conclusion générale et implication clinique

Le premier volet de cette thèse de doctorat était d'évaluer le lien entre l'utilisation des antibiotiques durant la grossesse et le risque d'avortement spontané et de malformations congénitales. Dans un second volet, nous avons synthétisé les données sur l'efficacité des antipaludiques utilisés pour la prévention de la malaria durant la grossesse pour réduire le risque de faible poids à la naissance. Nous avons par la suite examiné l'influence de la qualité méthodologique de ces données sur l'efficacité de ces médicaments.

Dans le premier volet, nos résultats sont rassurants dans la mesure où ils démontrent que l'utilisation des bêta-lactamines, notamment l'amoxicilline et les céphalosporines, ne sont pas associés à une augmentation statistiquement significative du risque d'avortement spontané ou de malformations congénitales majeures. Ceci constitue une contribution importante dans le traitement des infections principalement en début de grossesse et renforce les lignes directrices actuelles qui considèrent que les bêta-lactamines sont parmi les antibiotiques les plus sûrs durant la grossesse. Nos résultats démontrent également que l'utilisation de la nitrofurantoïne durant la grossesse n'est pas associée à une augmentation statistiquement significative du risque d'avortement spontané ou de malformations congénitales majeures. Ces résultats ont une implication majeure dans le traitement des infections urinaires dans la mesure où 2 à 10 % des femmes pourraient souffrir de cette affection durant leur grossesse. En revanche, nos travaux suggèrent un lien entre l'utilisation des macrolides (azithromycine et clarithromycine), des quinolones, de la sulfaméthoxazole-triméthoprimine, des tétracyclines, de la métronidazole et une augmentation statistiquement significative du risque d'avortement spontané. D'autres associations ont été également observées entre une exposition in utero à la clindamycine, la doxycycline, aux quinolones, aux macrolides et à la phénoxyéthylpénicilline et une

augmentation statistiquement significative du risque de malformations congénitales majeures touchant certains systèmes ou organes du corps humain.

Dans le second volet de cette thèse, nos résultats démontrent que les antipaludiques sont en général associés à une diminution du risque de faible poids à la naissance, mais ces résultats pourraient être surestimés dans la mesure où ils sont basés sur un grand nombre d'ECRs ayant une faible qualité méthodologique. L'utilisation de trois doses comparées à deux doses de sulfadoxine-pyriméthamine est associée à une réduction du risque de faible poids à la naissance dans les régions où la prévalence des marqueurs moléculaires à ce médicament ne dépasse pas 50 %. Ceci renforce les lignes directrices actuelles de l'OMS qui recommandent l'utilisation de trois doses de sulfadoxine-pyriméthamine comme traitement de choix pour la prévention de la malaria durant la grossesse. Ce résultat apporte également des évidences utiles pour les professionnels de santé impliqués dans la santé des voyageurs étant donné que près un million de Canadiens se rendent chaque année dans des régions impaludées. De plus, les données de cette thèse n'ont pas permis de tirer de conclusion définitive sur le recours aux antibiotiques comme l'azithromycine ou la combinaison sulfaméthoxazole-triméthoprimine en remplacement à la sulfadoxine-pyriméthamine pour la prévention de la malaria durant la grossesse en raison du petit nombre d'ECRs disponibles dans la littérature.

En conclusion, l'utilisation de l'amoxicilline, des céphalosporines ainsi que la nitrofurantoïne doit être privilégiée par les professionnels de la santé pour le traitement des infections maternelles survenant en début de grossesse (premier trimestre). L'utilisation de trois doses comparées à deux doses de sulfadoxine-pyriméthamine doit être recommandée par les professionnels de la santé pour le traitement préventif de la malaria durant la grossesse

uniquement dans les régions où la prévalence des marqueurs moléculaires à ce médicament ne dépasse pas 50%.

Dans les travaux futurs, il serait intéressant de quantifier l'association entre l'utilisation des antibiotiques et le risque d'avortement spontané et de malformations congénitales dans une population de femmes enceintes ayant un statut socio-économique plus élevé en utilisant la base de données REMED (Registre de données sur les Médicaments-Université de Montréal) qui inclut des femmes couvertes par une assurance médicaments privée. Il serait également important de compléter l'évaluation du risque tératogène des antibiotiques en examinant l'impact de l'utilisation des antibiotiques sur le développement cognitif de l'enfant. Il est urgent que d'autres ECRs soient conduites principalement les régions où la prévalence des marqueurs moléculaires à la sulfadoxine-pyriméthamine dépasse 50% pour évaluer des options thérapeutiques efficaces pouvant remplacer ce médicament.

\

Chapitre 8 Référence

1. Whalley P. Bacteriuria of pregnancy. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1967;97(5):723-38.
2. Schanzer DL, Langley JM, Tam TW. Influenza-attributed hospitalization rates among pregnant women in Canada 1994-2000. *Journal of obstetrics and gynaecology Canada : JOGC = Journal d'obstetrique et gynecologie du Canada : JOGC*. 2007;29(8):622-9.
3. Littauer EQ, Esser ES, Antao OQ, Vassilieva EV, Compans RW, Skountzou I. H1N1 influenza virus infection results in adverse pregnancy outcomes by disrupting tissue-specific hormonal regulation. *PLoS Pathog*. 2017;13(11):e1006757.
4. Nicolle LE, Bradley S, Colgan R, Rice JC, Schaeffer A, Hooton TM. Infectious Diseases Society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2005;40(5):643-54.
5. Romero R, Oyarzun E, Mazor M, Sirtori M, Hobbins JC, Bracken M. Meta-analysis of the relationship between asymptomatic bacteriuria and preterm delivery/low birth weight. *Obstetrics and gynecology*. 1989;73(4):576-82.
6. Olesen C, Steffensen FH, Nielsen GL, de Jong-van den Berg L, Olsen J, Sorensen HT. Drug use in first pregnancy and lactation: a population-based survey among Danish women. The EUROMAP group. *European journal of clinical pharmacology*. 1999;55(2):139-44.
7. Amann U, Egen-Lappe V, Strunz-Lehner C, Hasford J. Antibiotics in pregnancy: analysis of potential risks and determinants in a large German statutory sickness fund population. *Pharmacoepidemiology and drug safety*. 2006;15(5):327-37.
8. Santos F, Oraichi D, Berard A. Prevalence and predictors of anti-infective use during pregnancy. *Pharmacoepidemiology and drug safety*. 2010;19(4):418-27.
9. Norgaard M, Ehrenstein V, Nielsen RB, Bakketeig LS, Sorensen HT. Maternal use of antibiotics, hospitalisation for infection during pregnancy, and risk of childhood epilepsy: a population-based cohort study. *PloS one*. 2012;7(1):e30850.
10. Andrade SE, Gurwitz JH, Davis RL, Chan KA, Finkelstein JA, Fortman K, et al. Prescription drug use in pregnancy. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2004;191(2):398-407.
11. Daw JR, Mintzes B, Law MR, Hanley GE, Morgan SG. Prescription drug use in pregnancy: a retrospective, population-based study in British Columbia, Canada (2001-2006). *Clinical therapeutics*. 2012;34(1):239-49.e2.
12. Bakker MK, Jentink J, Vroom F, Van Den Berg PB, De Walle HE, De Jong-Van Den Berg LT. Drug prescription patterns before, during and after pregnancy for chronic, occasional and pregnancy-related drugs in the Netherlands. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2006;113(5):559-68.
13. Mosha D, Mazuguni F, Mrema S, Abdulla S, Genton B. Medication exposure during pregnancy: a pilot pharmacovigilance system using health and demographic surveillance platform. *BMC pregnancy and childbirth*. 2014;14:322.
14. Berard A, Sheehy O. The Quebec Pregnancy Cohort--prevalence of medication use during gestation and pregnancy outcomes. *PloS one*. 2014;9(4):e93870.

15. Palmsten K, Hernandez-Diaz S, Chambers CD, Mogun H, Lai S, Gilmer TP, et al. The Most Commonly Dispensed Prescription Medications Among Pregnant Women Enrolled in the U.S. Medicaid Program. *Obstetrics and gynecology*. 2015;126(3):465-73.
16. Santos F, Sheehy O, Perreault S, Ferreira E, Berard A. Trends in anti-infective drugs use in pregnancy. *Journal of population therapeutics and clinical pharmacology = Journal de la therapeutique des populations et de la pharamcologie clinique*. 2012;19(3):e460-5.
17. Kulaga S, Zargarzadeh AH, Berard A. Prescriptions filled during pregnancy for drugs with the potential of fetal harm. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2009;116(13):1788-95.
18. Lo WY, Friedman JM. Teratogenicity of recently introduced medications in human pregnancy. *Obstetrics and gynecology*. 2002;100(3):465-73.
19. Bar-Oz B, Moretti ME, Boskovic R, O'Brien L, Koren G. The safety of quinolones--a meta-analysis of pregnancy outcomes. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 2009;143(2):75-8.
20. Lamont HF, Blogg HJ, Lamont RF. Safety of antimicrobial treatment during pregnancy: a current review of resistance, immunomodulation and teratogenicity. *Expert opinion on drug safety*. 2014;13(12):1569-81.
21. Bahat Dinur A, Koren G, Matok I, Wiznitzer A, Uziel E, Gorodischer R, et al. Fetal safety of macrolides. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2013;57(7):3307-11.
22. Morency AM, Bujold E. The effect of second-trimester antibiotic therapy on the rate of preterm birth. *Journal of obstetrics and gynaecology Canada : JOGC = Journal d'obstetrique et gynecologie du Canada : JOGC*. 2007;29(1):35-44.
23. Santos F, Sheehy O, Perreault S, Ferreira E, Berard A. Use of anti-infective drugs during pregnancy and the risk of preterm birth. *International journal of antimicrobial agents*. 2012;39(2):177-8.
24. Santos F, Sheehy O, Perreault S, Ferreira E, Berard A. Exposure to anti-infective drugs during pregnancy and the risk of small-for-gestational-age newborns: a case-control study. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2011;118(11):1374-82.
25. Parker SE, Mai CT, Canfield MA, Rickard R, Wang Y, Meyer RE, et al. Updated National Birth Prevalence estimates for selected birth defects in the United States, 2004-2006. *Birth defects research Part A, Clinical and molecular teratology*. 2010;88(12):1008-16.
26. Public Health Agency of Canada. *Congenital Anomalies in Canada 2013 : A Perinatal Health Surveillance Report*. Ottawa, 2013. http://publications.gc.ca/collections/collection_2014/aspc-phac/HP35-40-2013-eng.pdf. Accessed 24 March 2017.
27. Svensson E, Ehrenstein V, Norgaard M, Bakketeig LS, Rothman KJ, Sorensen HT, et al. Estimating the proportion of all observed birth defects occurring in pregnancies terminated by a second-trimester abortion. *Epidemiology (Cambridge, Mass)*. 2014;25(6):866-71.
28. Philipp T, Philipp K, Reiner A, Beer F, Kalousek DK. Embryoscopic and cytogenetic analysis of 233 missed abortions: factors involved in the pathogenesis of developmental defects of early failed pregnancies. *Human reproduction (Oxford, England)*. 2003;18(8):1724-32.
29. Kain KC, Shanks GD, Keystone JS. Malaria chemoprophylaxis in the age of drug resistance. I. Currently recommended drug regimens. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2001;33(2):226-34.
30. Lalloo DG, Shingadia D, Bell DJ, Beeching NJ, Whitty CJ, Chiodini PL. UK malaria treatment guidelines 2016. *The Journal of infection*. 2016;72(6):635-49.

31. World Health Organization. Guidelines for the treatment of malaria. Second. WHO, Geneva, Switzerland; 2010.
32. Luntamo M, Rantala AM, Meshnick SR, Cheung YB, Kulmala T, Maleta K, et al. The effect of monthly sulfadoxine-pyrimethamine, alone or with azithromycin, on PCR-diagnosed malaria at delivery: a randomized controlled trial. *PloS one*. 2012;7(7):e41123.
33. Unger HW, Ome-Kaius M, Wangnapi RA, Umbers AJ, Hanieh S, Suen CS, et al. Sulphadoxine-pyrimethamine plus azithromycin for the prevention of low birthweight in Papua New Guinea: a randomised controlled trial. *BMC medicine*. 2015;13:9.
34. Manyando C, Njunju EM, Mwakazanga D, Chongwe G, Mkandawire R, Champo D, et al. Safety of daily co-trimoxazole in pregnancy in an area of changing malaria epidemiology: a phase 3b randomized controlled clinical trial. *PloS one*. 2014;9(5):e96017.
35. Chico RM, Hack BB, Newport MJ, Ngulube E, Chandramohan D. On the pathway to better birth outcomes? A systematic review of azithromycin and curable sexually transmitted infections. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2013;11(12):1303-32.
36. Humar A, Sharma S, Zoutman D, Kain KC. Fatal falciparum malaria in Canadian travellers. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*. 1997;156(8):1165-7.
37. Quach C, Kain K, MacPherson D, Mendelson J, MacLean J. Malaria deaths in Canadian travellers. *Can Commun Dis Rep*. 1999;25(6):50-3.
38. Kain KC, MacPherson DW, Kelton T, Keystone JS, Mendelson J, MacLean JD. Malaria deaths in visitors to Canada and in Canadian travellers: a case series. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*. 2001;164(5):654-9.
39. Steketee RW, Nahlen BL, Parise ME, Menendez C. The burden of malaria in pregnancy in malaria-endemic areas. *The American journal of tropical medicine and hygiene*. 2001;64(1-2 Suppl):28-35.
40. Liste de Médicaments. Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ). Québec, octobre 2015. <http://www.ramq.gouv.qc.ca/SiteCollectionDocuments/professionnels/medicaments/liste-medicaments.pdf>. Accessed le 14 février 2017.
41. Guide pour remplir Le Formulaire de demande d'inscription d'un médicament. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INSS). Québec, Février 2007. https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Fiches_inscription/Guide-remplir-formulaire.pdf. Accessed 14 février 2017.
42. Syllabus national belge de pharmacologie : Pharmacologie et Pharmacothérapie Anti-infectieuse (antibiotiques et antifongiques). A. Herchuelz, Françoise Van Bambeke, Paul Tulkens. Bruxelles 2007-2008. <http://www.farm.ucl.ac.be/FARM2233/syllabus-antibiotiques-antifongiques-2009.pdf>. Accessed 02 Février 2017.
43. Module de Pharmacologie Clinique DCEM3 2011/2012. Les antipaludéens. Filisetti D, Monassier L. Strasbourg. Janvier 2012. http://udsmed.u-strasbg.fr/pharmaco/pdf/dcm3/DCEM3-Pharmaco_Chap16-Antipaludeens_2012.pdf. Accessed 02 Février 2017.
44. Delzell JE, Jr., Lefevre ML. Urinary tract infections during pregnancy. *American family physician*. 2000;61(3):713-21.
45. Schnarr J, Smaill F. Asymptomatic bacteriuria and symptomatic urinary tract infections in pregnancy. *European journal of clinical investigation*. 2008;38 Suppl 2:50-7.
46. Mittal P, Wing DA. Urinary tract infections in pregnancy. *Clinics in perinatology*. 2005;32(3):749-64.

47. Sharma P, Thapa L. Acute pyelonephritis in pregnancy: a retrospective study. *The Australian & New Zealand journal of obstetrics & gynaecology*. 2007;47(4):313-5.
48. Orenstein R, Wong ES. Urinary tract infections in adults. *American family physician*. 1999;59(5):1225-34, 37.
49. Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics. World Health Organization, Geneva 2017. http://www.who.int/medicines/publications/WHO-PPL-Short_Summary_25Feb-ET_NM_WHO.pdf?ua=1. Accessed 02 Mars 2017.
50. Canadian antimicrobial resistance surveillance system—report 2016. Public Health Agency of Canada. September 2016. <https://www.canada.ca/content/dam/phac-aspc/documents/services/publications/drugs-health-products/antibiotic-resistance-antibiotique/antibiotic-resistance-antibiotique-2016-eng.pdf>. Accessed 02 Mars 2017.
51. Guide régional d'antibiothérapie et profil de sensibilité des bactéries courantes. Comité de gérance des antimicrobiens. Centre intégré de santé et des services de santé (CISSS) de Chaudière-Appalaches. Québec. Novembre 2015. http://www.cisss.ca/gouv.qc.ca/fileadmin/documents/Professionnels/Guide_de_pratique_clinique/GUI_DSP_Antibiotherapie_2016-02-11_FIN.pdf. Accessed 02 Mars 2017.
52. Golan A, Wexler S, Amit A, Gordon D, David MP. Asymptomatic bacteriuria in normal and high-risk pregnancy. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 1989;33(2):101-8.
53. Dashe JS, Gilstrap LC, 3rd. Antibiotic use in pregnancy. *Obstetrics and gynecology clinics of North America*. 1997;24(3):617-29.
54. Einarson A, Shuhaiber S, Koren G. Effects of antibacterials on the unborn child: what is known and how should this influence prescribing. *Paediatric drugs*. 2001;3(11):803-16.
55. Sahm DF, Thornsberry C, Mayfield DC, Jones ME, Karlowsky JA. Multidrug-resistant urinary tract isolates of *Escherichia coli*: prevalence and patient demographics in the United States in 2000. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2001;45(5):1402-6.
56. Allen VM, Yudin MH, Bouchard C, Boucher M, Caddy S, Castillo E, et al. Management of group B streptococcal bacteriuria in pregnancy. *Journal of obstetrics and gynaecology Canada : JOGC = Journal d'obstétrique et gynécologie du Canada : JOGC*. 2012;34(5):482-6.
57. Le J, Briggs GG, McKeown A, Bustillo G. Urinary tract infections during pregnancy. *The Annals of pharmacotherapy*. 2004;38(10):1692-701.
58. Wing DA. Pyelonephritis in pregnancy: treatment options for optimal outcomes. *Drugs*. 2001;61(14):2087-96.
59. Gonzales R, Bartlett JG, Besser RE, Cooper RJ, Hickner JM, Hoffman JR, et al. Principles of appropriate antibiotic use for treatment of acute respiratory tract infections in adults: background, specific aims, and methods. *Annals of internal medicine*. 2001;134(6):479-86.
60. Centre for Clinical Practice at N. National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance. Respiratory Tract Infections - Antibiotic Prescribing: Prescribing of Antibiotics for Self-Limiting Respiratory Tract Infections in Adults and Children in Primary Care. London: National Institute for Health and Clinical Excellence (UK) National Institute for Health and Clinical Excellence.; 2008.
61. Waterer GW, Rello J, Wunderink RG. Management of community-acquired pneumonia in adults. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2011;183(2):157-64.

62. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2005;171(4):388-416.
63. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, Muscedere J, Sweeney DA, Palmer LB, et al. Executive Summary: Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2016;63(5):575-82.
64. Sheffield JS, Cunningham FG. Community-acquired pneumonia in pregnancy. *Obstetrics and gynecology*. 2009;114(4):915-22.
65. Goodnight WH, Soper DE. Pneumonia in pregnancy. *Critical care medicine*. 2005;33(10 Suppl):S390-7.
66. Graves CR. Pneumonia in pregnancy. *Clinical obstetrics and gynecology*. 2010;53(2):329-36.
67. Torres A, Peetermans WE, Viegi G, Blasi F. Risk factors for community-acquired pneumonia in adults in Europe: a literature review. *Thorax*. 2013;68(11):1057-65.
68. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell GD, Dean NC, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2007;44 Suppl 2:S27-72.
69. Pneumonie acquise en communauté chez l'adulte. Conseil du Médicament. Quebec, Octobre 2009. <https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/CDM/UsageOptimal/Guides-seriel/CdM-Antibio1-Pneumonie-Adulte-fr.pdf>. Accessed 01 December 2016.
70. Nugent RP, Krohn MA, Hillier SL. Reliability of diagnosing bacterial vaginosis is improved by a standardized method of gram stain interpretation. *Journal of clinical microbiology*. 1991;29(2):297-301.
71. Hillier SL, Critchlow CW, Stevens CE, Roberts MC, Wolner-Hanssen P, Eschenbach DA, et al. Microbiological, epidemiological and clinical correlates of vaginal colonisation by *Mobiluncus* species. *Genitourinary medicine*. 1991;67(1):26-31.
72. Koumans EH, Sternberg M, Bruce C, McQuillan G, Kendrick J, Sutton M, et al. The prevalence of bacterial vaginosis in the United States, 2001-2004; associations with symptoms, sexual behaviors, and reproductive health. *Sexually transmitted diseases*. 2007;34(11):864-9.
73. Torgerson RR, Marnach ML, Bruce AJ, Rogers RS, 3rd. Oral and vulvar changes in pregnancy. *Clinics in dermatology*. 2006;24(2):122-32.
74. Sobel JD. What's new in bacterial vaginosis and trichomoniasis? *Infectious disease clinics of North America*. 2005;19(2):387-406.
75. Hill GB. The microbiology of bacterial vaginosis. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1993;169(2 Pt 2):450-4.
76. Sobel JD. Bacterial vaginosis. *Annual review of medicine*. 2000;51:349-56.
77. Desseauve D, Chantrel J, Fruchart A, Khoshnood B, Brabant G, Ancel PY, et al. Prevalence and risk factors of bacterial vaginosis during the first trimester of pregnancy in a large French population-based study. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 2012;163(1):30-4.
78. Muzny CA, Sunesara IR, Austin EL, Mena LA, Schwebke JR. Bacterial vaginosis among African American women who have sex with women. *Sexually transmitted diseases*. 2013;40(9):751-5.

79. Yudin MH, Money DM. Screening and management of bacterial vaginosis in pregnancy. *Journal of obstetrics and gynaecology Canada : JOGC = Journal d'obstetrique et gynecologie du Canada : JOGC.* 2008;30(8):702-16.
80. Lignes directrices canadiennes sur les infections transmissibles sexuellement. Section 5 - Prise en charge et traitement d'infections spécifiques. Infections à Chlamydia. Agence de la santé publique du Canada 2013 . <http://www.phac-aspc.gc.ca/std-mts/sti-its/cgsti-ldcits/section-5-2-fra.php>. Page consultée le 13 mars 2017.
81. Canadian Guidelines on Sexually Transmitted Infections. Gonococcal Infections Chapter. Revised July 2013. Public health agency of Canada. 2013. accessed 13 mars 2017.
82. Bohm I, Groning A, Sommer B, Muller HW, Krawczak M, Glaubitz R. A German Chlamydia trachomatis screening program employing semi-automated real-time PCR: results and perspectives. *J Clin Virol.* 2009;46 Suppl 3:S27-32.
83. Rours GI, Duijts L, Moll HA, Arends LR, de Groot R, Jaddoe VW, et al. Chlamydia trachomatis infection during pregnancy associated with preterm delivery: a population-based prospective cohort study. *European journal of epidemiology.* 2011;26(6):493-502.
84. Alary M, Joly JR, Moutquin JM, Labrecque M. Strategy for screening pregnant women for chlamydial infection in a low-prevalence area. *Obstetrics and gynecology.* 1993;82(3):399-404.
85. Jackson SL, Soper DE. Sexually transmitted diseases in pregnancy. *Obstetrics and gynecology clinics of North America.* 1997;24(3):631-44.
86. Harder E, Thomsen LT, Frederiksen K, Munk C, Iftner T, van den Brule A, et al. Risk Factors for Incident and Redetected Chlamydia trachomatis Infection in Women: Results of a Population-Based Cohort Study. *Sexually transmitted diseases.* 2016;43(2):113-9.
87. Brocklehurst P. Interventions for treating gonorrhoea in pregnancy. *The Cochrane database of systematic reviews.* 2000(2):Cd000098.
88. Brocklehurst P, Rooney G. Interventions for treating genital chlamydia trachomatis infection in pregnancy. *The Cochrane database of systematic reviews.* 2000(2):Cd000054.
89. Desai M, Gutman J, L'Lanziva A, Otieno K, Juma E, Kariuki S, et al. Intermittent screening and treatment or intermittent preventive treatment with dihydroartemisinin-piperazine versus intermittent preventive treatment with sulfadoxine-pyrimethamine for the control of malaria during pregnancy in western Kenya: an open-label, three-group, randomised controlled superiority trial. *Lancet (London, England).* 2015;386(10012):2507-19.
90. Steketee RW, Wirima JJ, Campbell CC. Developing effective strategies for malaria prevention programs for pregnant African women. *The American journal of tropical medicine and hygiene.* 1996;55(1 Suppl):95-100.
91. Fried M, Muehlenbachs A, Duffy PE. Diagnosing malaria in pregnancy: an update. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2012;10(10):1177-87.
92. Chico RM, Mayaud P, Ariti C, Mabey D, Ronsmans C, Chandramohan D. Prevalence of malaria and sexually transmitted and reproductive tract infections in pregnancy in sub-Saharan Africa: a systematic review. *JAMA.* 2012;307(19):2079-86.
93. Naidoo I, Roper C. Drug resistance maps to guide intermittent preventive treatment of malaria in African infants. *Parasitology.* 2011;138(12):1469-79.
94. World malaria report 2016. World health organization 2016. <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/252038/1/9789241511711-eng.pdf?ua=1>. Accessed 14 march 2017.

95. Kayentao K, Garner P, van Eijk AM, Naidoo I, Roper C, Mulokozi A, et al. Intermittent preventive therapy for malaria during pregnancy using 2 vs 3 or more doses of sulfadoxine-pyrimethamine and risk of low birth weight in Africa: systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2013;309(6):594-604.
96. Matuszkiewicz-Rowinska J, Malyszko J, Wieliczko M. Urinary tract infections in pregnancy: old and new unresolved diagnostic and therapeutic problems. *Arch Med Sci*. 2015;11(1):67-77.
97. Svare JA, Schmidt H, Hansen BB, Lose G. Bacterial vaginosis in a cohort of Danish pregnant women: prevalence and relationship with preterm delivery, low birthweight and perinatal infections. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2006;113(12):1419-25.
98. Stanistic DI, Moore KA, Baiwog F, Ura A, Clapham C, King CL, et al. Risk factors for malaria and adverse birth outcomes in a prospective cohort of pregnant women resident in a high malaria transmission area of Papua New Guinea. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2015;109(5):313-24.
99. Johnson HL, Ghanem KG, Zenilman JM, Erbeding EJ. Sexually transmitted infections and adverse pregnancy outcomes among women attending inner city public sexually transmitted diseases clinics. *Sexually transmitted diseases*. 2011;38(3):167-71.
100. Chen YH, Keller J, Wang IT, Lin CC, Lin HC. Pneumonia and pregnancy outcomes: a nationwide population-based study. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2012;207(4):288.e1-7.
101. Giakoumelou S, Wheelhouse N, Cuschieri K, Entrican G, Howie SE, Horne AW. The role of infection in miscarriage. *Human reproduction update*. 2016;22(1):116-33.
102. McGready R, Lee SJ, Wiladphaingern J, Ashley EA, Rijken MJ, Boel M, et al. Adverse effects of falciparum and vivax malaria and the safety of antimalarial treatment in early pregnancy: a population-based study. *The Lancet Infectious diseases*. 2012;12(5):388-96.
103. Donders GG, Van Calsteren K, Bellen G, Reybrouck R, Van den Bosch T, Riphagen I, et al. Predictive value for preterm birth of abnormal vaginal flora, bacterial vaginosis and aerobic vaginitis during the first trimester of pregnancy. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2009;116(10):1315-24.
104. Baud D, Goy G, Vasilevsky S, Osterheld MC, Roth-Kleiner M, Croxatto A, et al. Roles of bovine *Waddlia chondrophila* and *Chlamydia trachomatis* in human preterm birth. *New microbes and new infections*. 2015;3:41-5.
105. Cleves MA, Malik S, Yang S, Carter TC, Hobbs CA. Maternal urinary tract infections and selected cardiovascular malformations. *Birth defects research Part A, Clinical and molecular teratology*. 2008;82(6):464-73.
106. Banhidy F, Acs N, Puho EH, Czeizel AE. Maternal urinary tract infection and related drug treatments during pregnancy and risk of congenital abnormalities in the offspring. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2006;113(12):1465-71.
107. Tikkanen J, Heinonen OP. Risk factors for hypoplastic left heart syndrome. *Teratology*. 1994;50(2):112-7.
108. Conde-Agudelo A, Villar J, Lindheimer M. Maternal infection and risk of preeclampsia: systematic review and metaanalysis. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2008;198(1):7-22.

109. Easter SR, Cantonwine DE, Zera CA, Lim KH, Parry SI, McElrath TF. Urinary tract infection during pregnancy, angiogenic factor profiles, and risk of preeclampsia. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2016;214(3):387 e1-7.
110. Schieve LA, Handler A, Hershow R, Persky V, Davis F. Urinary tract infection during pregnancy: its association with maternal morbidity and perinatal outcome. *Am J Public Health*. 1994;84(3):405-10.
111. Adam I, Khamis AH, Elbashir MI. Prevalence and risk factors for anaemia in pregnant women of eastern Sudan. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2005;99(10):739-43.
112. WHO: recommended definitions, terminology and format for statistical tables related to the perinatal period and use of a new certificate for cause of perinatal deaths. Modifications recommended by FIGO as amended October 14, 1976. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1977;56(3):247-53.
113. Delabaere A, Huchon C, Deffieux X, Beucher G, Gallot V, Nedellec S, et al. [Epidemiology of loss pregnancy]. *Journal de gynecologie, obstetrique et biologie de la reproduction*. 2014;43(10):764-75.
114. Sapra KJ, Buck Louis GM, Sundaram R, Joseph KS, Bates LM, Galea S, et al. Signs and symptoms associated with early pregnancy loss: findings from a population-based preconception cohort. *Human reproduction (Oxford, England)*. 2016;31(4):887-96.
115. Garcia-Enguidanos A, Calle ME, Valero J, Luna S, Dominguez-Rojas V. Risk factors in miscarriage: a review. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 2002;102(2):111-9.
116. Zinaman MJ, Clegg ED, Brown CC, O'Connor J, Selevan SG. Estimates of human fertility and pregnancy loss. *Fertil Steril*. 1996;65(3):503-9.
117. Elish NJ, Saboda K, O'Connor J, Nasca PC, Stanek EJ, Boyle C. A prospective study of early pregnancy loss. *Human reproduction (Oxford, England)*. 1996;11(2):406-12.
118. Islam MM, Bakheit CS. Advanced Maternal Age and Risks for Adverse Pregnancy Outcomes: A Population-Based Study in Oman. *Health Care Women Int*. 2015;36(10):1081-103.
119. Ciancimino L, Lagana AS, Chiofalo B, Granese R, Grasso R, Triolo O. Would it be too late? A retrospective case-control analysis to evaluate maternal-fetal outcomes in advanced maternal age. *Arch Gynecol Obstet*. 2014;290(6):1109-14.
120. de la Rochebrochard E, Thonneau P. Paternal age and maternal age are risk factors for miscarriage; results of a multicentre European study. *Human reproduction (Oxford, England)*. 2002;17(6):1649-56.
121. 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(2):170-86.
122. Katz J, Khatry SK, LeClerq SC, Shrestha SR, West KP, Jr., Christian P. Miscarriage but not stillbirth rates are higher among younger nulliparas in rural Southern Nepal. *J Adolesc Health*. 2008;42(6):587-95.
123. Tong S, Kaur A, Walker SP, Bryant V, Onwude JL, Permezel M. Miscarriage risk for asymptomatic women after a normal first-trimester prenatal visit. *Obstetrics and gynecology*. 2008;111(3):710-4.
124. Kawakita T, Bowers K, Coviello E, Miodovnik M, Ehrlich S, Rosenn B, et al. Prepregnancy Weight in Women with Type I Diabetes Mellitus: Effect on Pregnancy Outcomes. *American journal of perinatology*. 2016;33(13):1300-5.

125. Panaitescu AM, Syngelaki A, Prodan N, Akolekar R, Nicolaides KH. Chronic hypertension and adverse pregnancy outcome: a cohort study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017;50(2):228-35.
126. Zhou H, Liu Y, Liu L, Zhang M, Chen X, Qi Y. Maternal pre-pregnancy risk factors for miscarriage from a prevention perspective: a cohort study in China. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology.* 2016;206:57-63.
127. Blais L, Kettani FZ, Forget A. Relationship between maternal asthma, its severity and control and abortion. *Human reproduction (Oxford, England).* 2013;28(4):908-15.
128. Tata LJ, Lewis SA, McKeever TM, Smith CJ, Doyle P, Smeeth L, et al. A comprehensive analysis of adverse obstetric and pediatric complications in women with asthma. *American journal of respiratory and critical care medicine.* 2007;175(10):991-7.
129. Hemels ME, Einarson A, Koren G, Lanctot KL, Einarson TR. Antidepressant use during pregnancy and the rates of spontaneous abortions: a meta-analysis. *The Annals of pharmacotherapy.* 2005;39(5):803-9.
130. Nakhai-Pour HR, Broy P, Berard A. Use of antidepressants during pregnancy and the risk of spontaneous abortion. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne.* 2010;182(10):1031-7.
131. Bundhun PK, Soogund MZ, Huang F. Impact of systemic lupus erythematosus on maternal and fetal outcomes following pregnancy: A meta-analysis of studies published between years 2001-2016. *J Autoimmun.* 2017;79:17-27.
132. Beneventi F, Locatelli E, Caporali R, Alpini C, Lovati E, Ramoni V, et al. Connective tissue diseases and autoimmune thyroid disorders in the first trimester of pregnancy. *J Reprod Immunol.* 2016;114:32-7.
133. Sieiro Netto L, Medina Coeli C, Micmacher E, Mamede Da Costa S, Nazar L, Galvao D, et al. Influence of thyroid autoimmunity and maternal age on the risk of miscarriage. *Am J Reprod Immunol.* 2004;52(5):312-6.
134. Kaprara A, Krassas GE. Thyroid autoimmunity and miscarriage. *Hormones (Athens).* 2008;7(4):294-302.
135. Balsells M, Garcia-Patterson A, Corcoy R. Systematic review and meta-analysis on the association of prepregnancy underweight and miscarriage. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology.* 2016;207:73-9.
136. Jung SJ, Park SK, Shin A, Lee SA, Choi JY, Hong YC, et al. Body mass index at age 18-20 and later risk of spontaneous abortion in the Health Examinees Study (HEXA). *BMC pregnancy and childbirth.* 2015;15:228.
137. Boots C, Stephenson MD. Does obesity increase the risk of miscarriage in spontaneous conception: a systematic review. *Semin Reprod Med.* 2011;29(6):507-13.
138. Metwally M, Ong KJ, Ledger WL, Li TC. Does high body mass index increase the risk of miscarriage after spontaneous and assisted conception? A meta-analysis of the evidence. *Fertil Steril.* 2008;90(3):714-26.
139. Avalos LA, Roberts SC, Kaskutas LA, Block G, Li DK. Volume and type of alcohol during early pregnancy and the risk of miscarriage. *Subst Use Misuse.* 2014;49(11):1437-45.
140. Feodor Nilsson S, Andersen PK, Strandberg-Larsen K, Nybo Andersen AM. Risk factors for miscarriage from a prevention perspective: a nationwide follow-up study. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology.* 2014;121(11):1375-84.

141. Pineles BL, Park E, Samet JM. Systematic review and meta-analysis of miscarriage and maternal exposure to tobacco smoke during pregnancy. *American journal of epidemiology*. 2014;179(7):807-23.
142. Meeker JD, Missmer SA, Cramer DW, Hauser R. Maternal exposure to second-hand tobacco smoke and pregnancy outcome among couples undergoing assisted reproduction. *Human reproduction (Oxford, England)*. 2007;22(2):337-45.
143. Meeker JD, Missmer SA, Vitonis AF, Cramer DW, Hauser R. Risk of spontaneous abortion in women with childhood exposure to parental cigarette smoke. *American journal of epidemiology*. 2007;166(5):571-5.
144. Ministry of Agriculture Fisheries and Food. Survey of caffeine and other methylxanthines in energy drinks and other caffeinecontaining products (updated). London: Ministry of Agriculture, Fisheries and Food. 1998. Report No.: 144.
145. Greenwood DC, Thatcher NJ, Ye J, Garrard L, Keogh G, King LG, et al. Caffeine intake during pregnancy and adverse birth outcomes: a systematic review and dose-response meta-analysis. *European journal of epidemiology*. 2014;29(10):725-34.
146. Recommendations for the use of folic acid to reduce the number of cases of spina bifida and other neural tube defects. *MMWR Recomm Rep*. 1992;41(RR-14):1-7.
147. Wilson RD, Wilson RD, Audibert F, Brock JA, Carroll J, Cartier L, et al. Pre-conception Folic Acid and Multivitamin Supplementation for the Primary and Secondary Prevention of Neural Tube Defects and Other Folic Acid-Sensitive Congenital Anomalies. *Journal of obstetrics and gynaecology Canada : JOGC = Journal d'obstetrique et gynecologie du Canada : JOGC*. 2015;37(6):534-52.
148. Gaskins AJ, Rich-Edwards JW, Hauser R, Williams PL, Gillman MW, Ginsburg ES, et al. Maternal prepregnancy folate intake and risk of spontaneous abortion and stillbirth. *Obstetrics and gynecology*. 2014;124(1):23-31.
149. Balogun OO, da Silva Lopes K, Ota E, Takemoto Y, Rumbold A, Takegata M, et al. Vitamin supplementation for preventing miscarriage. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2016(5):CD004073.
150. Hobel CJ, Goldstein A, Barrett ES. Psychosocial stress and pregnancy outcome. *Clinical obstetrics and gynecology*. 2008;51(2):333-48.
151. Dominguez TP, Schetter CD, Mancuso R, Rini CM, Hobel C. Stress in African American pregnancies: testing the roles of various stress concepts in prediction of birth outcomes. *Ann Behav Med*. 2005;29(1):12-21.
152. Parazzini F, Chatenoud L, Tozzi L, Di Cintio E, Benzi G, Fedele L. Induced abortion in the first trimester of pregnancy and risk of miscarriage. *Br J Obstet Gynaecol*. 1998;105(4):418-21.
153. Hadfield RM, Lain SJ, Raynes-Greenow CH, Morris JM, Roberts CL. Is there an association between endometriosis and the risk of pre-eclampsia? A population based study. *Human reproduction (Oxford, England)*. 2009;24(9):2348-52.
154. Stephansson O, Kieler H, Granath F, Falconer H. Endometriosis, assisted reproduction technology, and risk of adverse pregnancy outcome. *Human reproduction (Oxford, England)*. 2009;24(9):2341-7.
155. Aris A. A 12-year cohort study on adverse pregnancy outcomes in Eastern Townships of Canada: impact of endometriosis. *Gynecol Endocrinol*. 2014;30(1):34-7.

156. Saraswat L, Ayansina DT, Cooper KG, Bhattacharya S, Miligkos D, Horne AW, et al. Pregnancy outcomes in women with endometriosis: a national record linkage study. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2017;124(3):444-52.
157. Stacey T, Prady S, Haith-Cooper M, Downe S, Simpson N, Pickett K. Ethno-Specific Risk Factors for Adverse Pregnancy Outcomes: Findings from the Born in Bradford Cohort Study. *Matern Child Health J*. 2016;20(7):1394-404.
158. Bryant AS, Worjolah A, Caughey AB, Washington AE. Racial/ethnic disparities in obstetric outcomes and care: prevalence and determinants. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2010;202(4):335-43.
159. Mukherjee S, Velez Edwards DR, Baird DD, Savitz DA, Hartmann KE. Risk of miscarriage among black women and white women in a U.S. Prospective Cohort Study. *American journal of epidemiology*. 2013;177(11):1271-8.
160. Mann JR, McKeown RE, Bacon J, Vesselinov R, Bush F. Are married/cohabiting women less likely to experience pregnancy loss? *J S C Med Assoc*. 2007;103(9):266-7.
161. Zheng D, Li C, Wu T, Tang K. Factors associated with spontaneous abortion: a cross-sectional study of Chinese populations. *Reprod Health*. 2017;14(1):33.
162. Grimbizis GF, Camus M, Tarlatzis BC, Bontis JN, Devroey P. Clinical implications of uterine malformations and hysteroscopic treatment results. *Human reproduction update*. 2001;7(2):161-74.
163. Lin PC. Reproductive outcomes in women with uterine anomalies. *J Womens Health (Larchmt)*. 2004;13(1):33-9.
164. Chan YY, Jayaprakasan K, Tan A, Thornton JG, Coomarasamy A, Raine-Fenning NJ. Reproductive outcomes in women with congenital uterine anomalies: a systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2011;38(4):371-82.
165. Bundhun PK, Soogund MZ, Huang F. Impact of systemic lupus erythematosus on maternal and fetal outcomes following pregnancy: A meta-analysis of studies published between years 2001-2016. *J Autoimmun*. 2017.
166. Chaabane S, Berard A. Epidemiology of major congenital malformations with specific focus on teratogens. *Current drug safety*. 2013;8(2):128-40.
167. Zhao JP, Sheehy O, Berard A. Regional Variations in the Prevalence of Major Congenital Malformations in Quebec: The Importance of Fetal Growth Environment. *Journal of population therapeutics and clinical pharmacology = Journal de la therapeutique des populations et de la pharamcologie clinique*. 2015;22(3):e198-210.
168. Shepard TH, Fantel AG, Fitzsimmons J. Congenital defect rates among spontaneous abortuses: twenty years of monitoring. *Teratology*. 1989;39(4):325-31.
169. Harris BS, Bishop KC, Kemeny HR, Walker JS, Rhee E, Kuller JA. Risk Factors for Birth Defects. *Obstet Gynecol Surv*. 2017;72(2):123-35.
170. Hollier LM, Leveno KJ, Kelly MA, DD MC, Cunningham FG. Maternal age and malformations in singleton births. *Obstetrics and gynecology*. 2000;96(5 Pt 1):701-6.
171. Chahnazarian A. Determinants of the sex ratio at birth: review of recent literature. *Soc Biol*. 1988;35(3-4):214-35.
172. James WH. The hypothesized hormonal control of offspring sex ratio: evidence from families ascertained by schizophrenia and epilepsy. *J Theor Biol*. 2000;206(3):445-7.
173. Sokal R, Tata LJ, Fleming KM. Sex prevalence of major congenital anomalies in the United Kingdom: a national population-based study and international comparison meta-analysis. *Birth defects research Part A, Clinical and molecular teratology*. 2014;100(2):79-91.

174. Oyen N, Diaz LJ, Leirgul E, Boyd HA, Priest J, Mathiesen ER, et al. Prepregnancy Diabetes and Offspring Risk of Congenital Heart Disease: A Nationwide Cohort Study. *Circulation*. 2016;133(23):2243-53.
175. Macintosh MC, Fleming KM, Bailey JA, Doyle P, Modder J, Acolet D, et al. Perinatal mortality and congenital anomalies in babies of women with type 1 or type 2 diabetes in England, Wales, and Northern Ireland: population based study. *BMJ (Clinical research ed)*. 2006;333(7560):177.
176. Eidem I, Stene LC, Henriksen T, Hanssen KF, Vangen S, Vollset SE, et al. Congenital anomalies in newborns of women with type 1 diabetes: nationwide population-based study in Norway, 1999-2004. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2010;89(11):1403-11.
177. Hackshaw A, Rodeck C, Boniface S. Maternal smoking in pregnancy and birth defects: a systematic review based on 173 687 malformed cases and 11.7 million controls. *Human reproduction update*. 2011;17(5):589-604.
178. Nicoletti D, Appel LD, Siedersberger Neto P, Guimaraes GW, Zhang L. Maternal smoking during pregnancy and birth defects in children: a systematic review with meta-analysis. *Cad Saude Publica*. 2014;30(12):2491-529.
179. van Gelder MM, Van Bennekom CM, Louik C, Werler MM, Roeleveld N, Mitchell AA. Maternal hypertensive disorders, antihypertensive medication use, and the risk of birth defects: a case-control study. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2015;122(7):1002-9.
180. Caton AR, Bell EM, Druschel CM, Werler MM, Mitchell AA, Browne ML, et al. Maternal hypertension, antihypertensive medication use, and the risk of severe hypospadias. *Birth defects research Part A, Clinical and molecular teratology*. 2008;82(1):34-40.
181. Stenius-Aarniala BS, Hedman J, Teramo KA. Acute asthma during pregnancy. *Thorax*. 1996;51(4):411-4.
182. Jana N, Vasishta K, Saha SC, Khunnu B. Effect of bronchial asthma on the course of pregnancy, labour and perinatal outcome. *J Obstet Gynaecol (Tokyo 1995)*. 1995;21(3):227-32.
183. Greenberger PA, Patterson R. The outcome of pregnancy complicated by severe asthma. *Allergy Proc*. 1988;9(5):539-43.
184. Blais L, Kettani FZ, Forget A, Beauchesne MF, Lemiere C. Asthma exacerbations during the first trimester of pregnancy and congenital malformations: revisiting the association in a large representative cohort. *Thorax*. 2015;70(7):647-52.
185. 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. *British journal of clinical pharmacology*. 2016;81(4):589-604.
186. Berard A, Zhao JP, Sheehy O. Antidepressant use during pregnancy and the risk of major congenital malformations in a cohort of depressed pregnant women: an updated analysis of the Quebec Pregnancy Cohort. *BMJ Open*. 2017;7(1):e013372.
187. Huybrechts KF, Palmsten K, Avorn J, Cohen LS, Holmes LB, Franklin JM, et al. Antidepressant use in pregnancy and the risk of cardiac defects. *The New England journal of medicine*. 2014;370(25):2397-407.
188. Lazaro D. Elderly-onset systemic lupus erythematosus: prevalence, clinical course and treatment. *Drugs Aging*. 2007;24(9):701-15.
189. Mestman JH. Hyperthyroidism in pregnancy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2004;18(2):267-88.

190. Andersen SL, Olsen J, Wu CS, Laurberg P. Birth defects after early pregnancy use of antithyroid drugs: a Danish nationwide study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(11):4373-81.
191. Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, Curtin LR. Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999-2008. *JAMA.* 2010;303(3):235-41.
192. Athukorala C, Rumbold AR, Willson KJ, Crowther CA. The risk of adverse pregnancy outcomes in women who are overweight or obese. *BMC pregnancy and childbirth.* 2010;10:56.
193. Sebire NJ, Jolly M, Harris JP, Wadsworth J, Joffe M, Beard RW, et al. Maternal obesity and pregnancy outcome: a study of 287,213 pregnancies in London. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2001;25(8):1175-82.
194. Abenhaim HA, Kinch RA, Morin L, Benjamin A, Usher R. Effect of prepregnancy body mass index categories on obstetrical and neonatal outcomes. *Arch Gynecol Obstet.* 2007;275(1):39-43.
195. Cai GJ, Sun XX, Zhang L, Hong Q. Association between maternal body mass index and congenital heart defects in offspring: a systematic review. *American journal of obstetrics and gynecology.* 2014;211(2):91-117.
196. Payne J, Elliott E, D'Antoine H, O'Leary C, Mahony A, Haan E, et al. Health professionals' knowledge, practice and opinions about fetal alcohol syndrome and alcohol consumption in pregnancy. *Aust N Z J Public Health.* 2005;29(6):558-64.
197. Allen K, Riley M, Goldfeld S, Halliday J. Estimating the prevalence of fetal alcohol syndrome in Victoria using routinely collected administrative data. *Aust N Z J Public Health.* 2007;31(1):62-6.
198. O'Leary CM, Nassar N, Kurinczuk JJ, de Klerk N, Geelhoed E, Elliott EJ, et al. Prenatal alcohol exposure and risk of birth defects. *Pediatrics.* 2010;126(4):e843-50.
199. Fujii T, Sasaki H, Nishimura H. Teratogenicity of caffeine in mice related to its mode of administration. *Jpn J Pharmacol.* 1969;19(1):134-8.
200. Chen L, Bell EM, Browne ML, Druschel CM, Romitti PA, Schmidt RJ, et al. Maternal caffeine consumption and risk of congenital limb deficiencies. *Birth defects research Part A, Clinical and molecular teratology.* 2012;94(12):1033-43.
201. Xu A, Cao X, Lu Y, Li H, Zhu Q, Chen X, et al. A Meta-Analysis of the Relationship Between Maternal Folic Acid Supplementation and the Risk of Congenital Heart Defects. *Int Heart J.* 2016;57(6):725-8.
202. Mavrogenis S, Urban R, Czeizel AE, Acs N. Possible association of maternal factors with the higher risk of isolated true undescended testis: A population-based case-control study. *Congenit Anom (Kyoto).* 2014;54(3):178-83.
203. Correa-Villasenor A, McCarter R, Downing J, Ferencz C. White-black differences in cardiovascular malformations in infancy and socioeconomic factors. The Baltimore-Washington Infant Study Group. *American journal of epidemiology.* 1991;134(4):393-402.
204. Fixler DE, Pastor P, Sigman E, Eifler CW. Ethnicity and socioeconomic status: impact on the diagnosis of congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol.* 1993;21(7):1722-6.
205. Egbe AC. Birth defects in the newborn population: race and ethnicity. *Pediatr Neonatol.* 2015;56(3):183-8.
206. Yu D, Feng Y, Yang L, Da M, Fan C, Wang S, et al. Maternal socioeconomic status and the risk of congenital heart defects in offspring: a meta-analysis of 33 studies. *PLoS one.* 2014;9(10):e111056.
207. Martin JA, Hamilton BE, Sutton PD, Ventura SJ, Menacker F, Kirmeyer S. Births: final data for 2004. *Natl Vital Stat Rep.* 2006;55(1):1-101.

208. Bahtiyar MO, Dulay AT, Weeks BP, Friedman AH, Copel JA. Prevalence of congenital heart defects in monochorionic/diamniotic twin gestations: a systematic literature review. *J Ultrasound Med.* 2007;26(11):1491-8.
209. Kramer MS. Determinants of low birth weight: methodological assessment and meta-analysis. *Bull World Health Organ.* 1987;65(5):663-737.
210. Eisele TP, Larsen DA, Anglewicz PA, Keating J, Yukich J, Bennett A, et al. Malaria prevention in pregnancy, birthweight, and neonatal mortality: a meta-analysis of 32 national cross-sectional datasets in Africa. *The Lancet Infectious diseases.* 2012;12(12):942-9.
211. Norgaard M, Skriver MV, Sorensen HT, Schonheyder HC, Pedersen L. Risk of miscarriage for pregnant users of pivmecillinam: a population-based case-control study. *APMIS : acta pathologica, microbiologica, et immunologica Scandinavica.* 2008;116(4):278-83.
212. Andersen JT, Petersen M, Jimenez-Solem E, Broedbaek K, Andersen NL, Torp-Pedersen C, et al. Clarithromycin in early pregnancy and the risk of miscarriage and malformation: a register based nationwide cohort study. *PloS one.* 2013;8(1):e53327.
213. Jepsen P, Skriver MV, Floyd A, Lipworth L, Schonheyder HC, Sorensen HT. A population-based study of maternal use of amoxicillin and pregnancy outcome in Denmark. *British journal of clinical pharmacology.* 2003;55(2):216-21.
214. Andersen JT, Petersen M, Jimenez-Solem E, Broedbaek K, Andersen EW, Andersen NL, et al. Trimethoprim use in early pregnancy and the risk of miscarriage: a register-based nationwide cohort study. *Epidemiology and infection.* 2013;141(8):1749-55.
215. Myer L, Abdool Karim SS, Lombard C, Wilkinson D. Treatment of maternal syphilis in rural South Africa: effect of multiple doses of benzathine penicillin on pregnancy loss. *Tropical medicine & international health : TM & IH.* 2004;9(11):1216-21.
216. Gramellini D, Fieni S, Casilla G, Raboni S, Nardelli GB. Mid-trimester amniocentesis and antibiotic prophylaxis. *Prenat Diagn.* 2007;27(10):956-9.
217. Einarson A, Phillips E, Mawji F, D'Alimonte D, Schick B, Addis A, et al. A prospective controlled multicentre study of clarithromycin in pregnancy. *American journal of perinatology.* 1998;15(9):523-5.
218. Sarkar M, Woodland C, Koren G, Einarson AR. Pregnancy outcome following gestational exposure to azithromycin. *BMC pregnancy and childbirth.* 2006;6:18.
219. Bar-Oz B, Diav-Citrin O, Shechtman S, Tellem R, Arnon J, Francetic I, et al. Pregnancy outcome after gestational exposure to the new macrolides: a prospective multi-center observational study. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology.* 2008;141(1):31-4.
220. Bar-Oz B, Weber-Schoendorfer C, Berlin M, Clementi M, Di Gianantonio E, de Vries L, et al. The outcomes of pregnancy in women exposed to the new macrolides in the first trimester: a prospective, multicentre, observational study. *Drug safety.* 2012;35(7):589-98.
221. Padberg S, Wacker E, Meister R, Panse M, Weber-Schoendorfer C, Oppermann M, et al. Observational cohort study of pregnancy outcome after first-trimester exposure to fluoroquinolones. *Antimicrobial agents and chemotherapy.* 2014;58(8):4392-8.
222. Loebstein R, Addis A, Ho E, Andreou R, Sage S, Donnenfeld AE, et al. Pregnancy outcome following gestational exposure to fluoroquinolones: a multicenter prospective controlled study. *Antimicrobial agents and chemotherapy.* 1998;42(6):1336-9.
223. Berkovitch M, Segal-Socher I, Greenberg R, Bulkowshtein M, Arnon J, Merlob P, et al. First trimester exposure to cefuroxime: a prospective cohort study. *British journal of clinical pharmacology.* 2000;50(2):161-5.

224. Ratanajamit C, Skriver MV, Norgaard M, Jepsen P, Schonheyder HC, Sorensen HT. Adverse pregnancy outcome in users of sulfamethizole during pregnancy: a population-based observational study. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2003;52(5):837-41.
225. Rosa FW, Baum C, Shaw M. Pregnancy outcomes after first-trimester vaginitis drug therapy. *Obstetrics and gynecology*. 1987;69(5):751-5.
226. Brocklehurst P, Gordon A, Heatley E, Milan SJ. Antibiotics for treating bacterial vaginosis in pregnancy. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2013(1):Cd000262.
227. Larsen H, Nielsen GL, Schonheyder HC, Olesen C, Sorensen HT. Birth outcome following maternal use of fluoroquinolones. *International journal of antimicrobial agents*. 2001;18(3):259-62.
228. Dencker BB, Larsen H, Jensen ES, Schonheyder HC, Nielsen GL, Sorensen HT. Birth outcome of 1886 pregnancies after exposure to phenoxymethylpenicillin in utero. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2002;8(4):196-201.
229. Larsen H, Nielsen GL, Sorensen HT, Moller M, Olsen J, Schonheyder HC. A follow-up study of birth outcome in users of pivampicillin during pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2000;79(5):379-83.
230. Puho EH, Szunyogh M, Metneki J, Czeizel AE. Drug treatment during pregnancy and isolated orofacial clefts in Hungary. *The Cleft palate-craniofacial journal : official publication of the American Cleft Palate-Craniofacial Association*. 2007;44(2):194-202.
231. Czeizel AE, Rockenbauer M, Olsen J, Sorensen HT. Oral phenoxymethylpenicillin treatment during pregnancy. Results of a population-based Hungarian case-control study. *Arch Gynecol Obstet*. 2000;263(4):178-81.
232. Czeizel AE, Rockenbauer M, Sorensen HT, Olsen J. Augmentin treatment during pregnancy and the prevalence of congenital abnormalities: a population-based case-control teratologic study. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 2001;97(2):188-92.
233. Czeizel AE, Rockenbauer M, Sorensen HT, Olsen J. A population-based case-control teratologic study of ampicillin treatment during pregnancy. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2001;185(1):140-7.
234. Larsen H, Nielsen GL, Moller M, Ebbesen F, Schonheyder HC, Sorensen HT. Birth outcome and risk of neonatal hypoglycaemia following in utero exposure to pivmecillinam: a population-based cohort study with 414 exposed pregnancies. *Scandinavian journal of infectious diseases*. 2001;33(6):439-44.
235. Czeizel AE, Rockenbauer M, Sorensen HT, Olsen J. Teratogenic evaluation of oxacillin. *Scandinavian journal of infectious diseases*. 1999;31(3):311-2.
236. Lin KJ, Mitchell AA, Yau WP, Louik C, Hernandez-Diaz S. Maternal exposure to amoxicillin and the risk of oral clefts. *Epidemiology (Cambridge, Mass)*. 2012;23(5):699-705.
237. Lin KJ, Mitchell AA, Yau WP, Louik C, Hernandez-Diaz S. Safety of macrolides during pregnancy. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2013;208(3):221.e1-8.
238. Czeizel AE, Rockenbauer M, Sorensen HT, Olsen J. Use of cephalosporins during pregnancy and in the presence of congenital abnormalities: a population-based, case-control study. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2001;184(6):1289-96.
239. Crider KS, Cleves MA, Reefhuis J, Berry RJ, Hobbs CA, Hu DJ. Antibacterial medication use during pregnancy and risk of birth defects: National Birth Defects Prevention Study. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*. 2009;163(11):978-85.

240. Berard A, Sheehy O, Zhao JP, Nordeng H. Use of macrolides during pregnancy and the risk of birth defects: a population-based study. *Pharmacoepidemiology and drug safety*. 2015;24(12):1241-8.
241. Lin KJ, Mitchell AA, Yau WP, Louik C, Hernandez-Diaz S. Safety of macrolides during pregnancy. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2013;208(3):221 e1-8.
242. Romoren M, Lindbaek M, Nordeng H. Pregnancy outcome after gestational exposure to erythromycin - a population-based register study from Norway. *British journal of clinical pharmacology*. 2012;74(6):1053-62.
243. Cooper WO, Hernandez-Diaz S, Arbogast PG, Dudley JA, Dyer SM, Gideon PS, et al. Antibiotics potentially used in response to bioterrorism and the risk of major congenital malformations. *Paediatric and perinatal epidemiology*. 2009;23(1):18-28.
244. Czeizel AE, Rockenbauer M, Sorensen HT, Olsen J. A population-based case-control teratologic study of oral erythromycin treatment during pregnancy. *Reproductive toxicology (Elmsford, NY)*. 1999;13(6):531-6.
245. Kallen BA, Otterblad Olausson P, Danielsson BR. Is erythromycin therapy teratogenic in humans? *Reproductive toxicology (Elmsford, NY)*. 2005;20(2):209-14.
246. Kallen B, Danielsson BR. Fetal safety of erythromycin. An update of Swedish data. *European journal of clinical pharmacology*. 2014;70(3):355-60.
247. Kallen BA, Otterblad Olausson P. Maternal drug use in early pregnancy and infant cardiovascular defect. *Reproductive toxicology (Elmsford, NY)*. 2003;17(3):255-61.
248. Murchison L, De Coppi P, Eaton S. Post-natal erythromycin exposure and risk of infantile hypertrophic pyloric stenosis: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Surg Int*. 2016;32(12):1147-52.
249. Schaefer C, Amoura-Elefant E, Vial T, Ornoy A, Garbis H, Robert E, et al. Pregnancy outcome after prenatal quinolone exposure. Evaluation of a case registry of the European Network of Teratology Information Services (ENTIS). *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 1996;69(2):83-9.
250. Czeizel AE, Sorensen HT, Rockenbauer M, Olsen J. A population-based case-control teratologic study of nalidixic acid. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*. 2001;73(3):221-8.
251. Berkovitch M, Pastuszak A, Gazarian M, Lewis M, Koren G. Safety of the new quinolones in pregnancy. *Obstetrics and gynecology*. 1994;84(4):535-8.
252. Wogelius P, Norgaard M, Gislum M, Pedersen L, Schonheyder HC, Sorensen HT. Further analysis of the risk of adverse birth outcome after maternal use of fluoroquinolones. *International journal of antimicrobial agents*. 2005;26(4):323-6.
253. Goldberg O, Moretti M, Levy A, Koren G. Exposure to nitrofurantoin during early pregnancy and congenital malformations: a systematic review and meta-analysis. *Journal of obstetrics and gynaecology Canada : JOGC = Journal d'obstetrique et gynecologie du Canada : JOGC*. 2015;37(2):150-6.
254. Molgaard-Nielsen D, Hviid A. Maternal use of antibiotics and the risk of orofacial clefts: a nationwide cohort study. *Pharmacoepidemiology and drug safety*. 2012;21(3):246-53.
255. Czeizel AE, Rockenbauer M. Teratogenic study of doxycycline. *Obstetrics and gynecology*. 1997;89(4):524-8.

256. Czeizel AE, Rockenbauer M. A population-based case-control teratologic study of oral oxytetracycline treatment during pregnancy. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 2000;88(1):27-33.
257. Czeizel AE, Rockenbauer M, Sorensen HT, Olsen J. The teratogenic risk of trimethoprim-sulfonamides: a population based case-control study. *Reproductive toxicology (Elmsford, NY)*. 2001;15(6):637-46.
258. Sun Y, Wu CS, Olsen J. Trimethoprim use before pregnancy and risk of congenital malformation: reanalyzed using a case-crossover design and a case-time-control design. *Pharmacoepidemiology and drug safety*. 2014;23(10):1076-83.
259. Andersen JT, Petersen M, Jimenez-Solem E, Rasmussen JN, Andersen NL, Afzal S, et al. Trimethoprim Use prior to Pregnancy and the Risk of Congenital Malformation: A Register-Based Nationwide Cohort Study. *Obstetrics and gynecology international*. 2013;2013:364526.
260. Hansen C, Andrade SE, Freiman H, Dublin S, Haffner K, Cooper WO, et al. Trimethoprim-sulfonamide use during the first trimester of pregnancy and the risk of congenital anomalies. *Pharmacoepidemiology and drug safety*. 2016;25(2):170-8.
261. Sheehy O, Santos F, Ferreira E, Berard A. The use of metronidazole during pregnancy: a review of evidence. *Current drug safety*. 2015;10(2):170-9.
262. Zhao JP, Sheehy O, Gorgui J, Berard A. Can We Rely on Pharmacy Claims Databases to Ascertain Maternal Use of Medications during Pregnancy? *Birth defects research*. 2017;109(6):423-31.
263. Blais L, Berard A, Kettani FZ, Forget A. Validity of congenital malformation diagnostic codes recorded in Quebec's administrative databases. *Pharmacoepidemiology and drug safety*. 2013;22(8):881-9.
264. Berard A, Lacasse A. Validity of perinatal pharmacoepidemiologic studies using data from the RAMQ administrative database. *The Canadian journal of clinical pharmacology = Journal canadien de pharmacologie clinique*. 2009;16(2):e360-9.
265. 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. *J Clin Epidemiol*. 1995;48(8):999-1009.
266. 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(4):428-36.
267. Vilain A, Otis S, Forget A, Blais L. Agreement between administrative databases and medical charts for pregnancy-related variables among asthmatic women. *Pharmacoepidemiology and drug safety*. 2008;17(4):345-53.
268. Berard A, Sheehy O, Kurzinger ML, Juhaeri J. Intranasal triamcinolone use during pregnancy and the risk of adverse pregnancy outcomes. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2016;138(1):97-104.e7.
269. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. Classification of drugs for teratogenic risk: an anachronistic way of counseling: a reply to Merlob And Stahl. *Birth defects research Part A, Clinical and molecular teratology*. 2003;67(3):207-208.
270. Larsson M, Aneblom G, Odlind V, Tyden T. Reasons for pregnancy termination, contraceptive habits and contraceptive failure among Swedish women requesting an early pregnancy termination. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2002;81(1):64-71.
271. Chae S, Desai S, Crowell M, Sedgh G. Reasons why women have induced abortions: a synthesis of findings from 14 countries. *Contraception*. 2017;96(4):233-41.

272. Essebag V, Platt RW, Abrahamowicz M, Pilote L. Comparison of nested case-control and survival analysis methodologies for analysis of time-dependent exposure. *BMC medical research methodology*. 2005;5(1):5.
273. Vandenbroucke JP, Pearce N. Case-control studies: basic concepts. *International journal of epidemiology*. 2012;41(5):1480-9.
274. Hennessy S, Bilker WB, Berlin JA, Strom BL. Factors influencing the optimal control-to-case ratio in matched case-control studies. *American journal of epidemiology*. 1999;149(2):195-7.
275. Antenatal Care. Ornella Lincetto, Seipati Mothebesoane-Anoh, Patricia Gomez, Stephen Munjanja. http://www.who.int/pmnch/media/publications/aonsectionIII_2.pdf. Accessed 01 December 2016.
276. Lin IF, Lai MY, Chuang PH. Analysis of matched case-control data with incomplete strata: applying longitudinal approaches. *Epidemiology (Cambridge, Mass)*. 2007;18(4):446-52.
277. Zeger SL, Liang KY, Albert PS. Models for longitudinal data: a generalized estimating equation approach. *Biometrics*. 1988;44(4):1049-60.
278. Hasan R, Baird DD, Herring AH, Olshan AF, Jonsson Funk ML, Hartmann KE. Association between first-trimester vaginal bleeding and miscarriage. *Obstetrics and gynecology*. 2009;114(4):860-7.
279. Gordi T, Khamis H. Simple solution to a common statistical problem: interpreting multiple tests. *Clinical therapeutics*. 2004;26(5):780-6.
280. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in Pregnancy and Lactation: A Reference Guide to Fetal and Neonatal Risk*. Lippincott Williams & Watkins: Philadelphia, PA, 2008.
281. Lechat MF, Dolk H. Registries of congenital anomalies: EUROCAT. *Environmental health perspectives*. 1993;101 Suppl 2:153-7.
282. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gotzsche PC, Ioannidis JP, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *J Clin Epidemiol*. 2009;62(10):e1-34.
283. da Costa Santos CM, de Mattos Pimenta CA, Nobre MR. The PICO strategy for the research question construction and evidence search. *Rev Lat Am Enfermagem*. 2007;15(3):508-11.
284. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials*. 1986;7(3):177-88.
285. Galbraith RF. A note on graphical presentation of estimated odds ratios from several clinical trials. *Stat Med*. 1988;7(8):889-94.
286. Egger M, Davey Smith G, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ (Clinical research ed)*. 1997;315(7109):629-34.
287. Duval S, Tweedie R. Trim and fill: A simple funnel-plot-based method of testing and adjusting for publication bias in meta-analysis. *Biometrics*. 2000;56(2):455-63.
288. Nikolakopoulou A, Mavridis D, Salanti G. How to interpret meta-analysis models: fixed effect and random effects meta-analyses. *Evid Based Ment Health*. 2014;17(2):64.
289. Baker WL, White CM, Cappelleri JC, Kluger J, Coleman CI. Understanding heterogeneity in meta-analysis: the role of meta-regression. *Int J Clin Pract*. 2009;63(10):1426-34.

290. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Infections urinaires chez l'adulte. <https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/CDM/UsageOptimal/Guides-seriel/CdM-Antibio1-InfectionsUrinaires-Adultes-fr.pdf>. Accessed 24 March 2016.
291. Lynch CM, Sinnott JT, Holt DA, Herold AH. Use of antibiotics during pregnancy. *American family physician*. 1991;43(4):1365-8.
292. Church JA, Fitzgerald F, Walker AS, Gibb DM, Prendergast AJ. The expanding role of co-trimoxazole in developing countries. *The Lancet Infectious diseases*. 2015;15(3):327-39.
293. Suthar AB, Vitoria MA, Nagata JM, Anglaret X, Mbori-Ngacha D, Sued O, et al. Co-trimoxazole prophylaxis in adults, including pregnant women, with HIV: a systematic review and meta-analysis. *Lancet HIV*. 2015;2(4):e137-50.
294. Chico RM, Chaponda EB, Ariti C, Chandramohan D. Sulfadoxine-Pyrimethamine Exhibits Dose-Response Protection Against Adverse Birth Outcomes Related to Malaria and Sexually Transmitted and Reproductive Tract Infections. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2017;64(8):1043-51.
295. Lutje V, Gerritsen A, Siegfried N. Randomized controlled trials of malaria intervention trials in Africa, 1948 to 2007: a descriptive analysis. *Malar J*. 2011;10:61.
296. Partsinevelou A, Zintzaras E. Quality of reporting of randomized controlled trials in polycystic ovary syndrome. *Trials*. 2009;10:106.
297. Savovic J, Jones HE, Altman DG, Harris RJ, Juni P, Pildal J, et al. Influence of reported study design characteristics on intervention effect estimates from randomized, controlled trials. *Annals of internal medicine*. 2012;157(6):429-38.
298. Moher D, Pham B, Jones A, Cook DJ, Jadad AR, Moher M, et al. Does quality of reports of randomised trials affect estimates of intervention efficacy reported in meta-analyses? *Lancet (London, England)*. 1998;352(9128):609-13.
299. Pildal J, Hrobjartsson A, Jorgensen KJ, Hilden J, Altman DG, Gotzsche PC. Impact of allocation concealment on conclusions drawn from meta-analyses of randomized trials. *International journal of epidemiology*. 2007;36(4):847-57.
300. Kleinbaum DG, Morgenstern H, Kupper LL. Selection bias in epidemiologic studies. *American journal of epidemiology*. 1981;113(4):452-63.
301. Grimes DA, Schulz KF. Bias and causal associations in observational research. *Lancet (London, England)*. 2002;359(9302):248-52.
302. Gopalakrishnan S, Ganeshkumar P. Systematic Reviews and Meta-analysis: Understanding the Best Evidence in Primary Healthcare. *J Family Med Prim Care*. 2013;2(1):9-14.
303. Glynn RJ, Schneeweiss S, Sturmer T. Indications for propensity scores and review of their use in pharmacoepidemiology. *Basic & clinical pharmacology & toxicology*. 2006;98(3):253-9.
304. Guide d'usage optimal sur le traitement des infections à *Chlamydia trachomatis* et à *Neisseria gonorrhoeae*. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INSS). Québec, Décembre 2015. https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Outils/Guides_ITSS/Guide_ITSS-Chlamydia_gonorrhoeae_majdec2015_.pdf. Accessed 01 december 2016.
305. Tamim H, Monfared AA, LeLorier J. Application of lag-time into exposure definitions to control for protopathic bias. *Pharmacoepidemiology and drug safety*. 2007;16(3):250-8.
306. Lord SJ, Gebiski VJ, Keech AC. Multiple analyses in clinical trials: sound science or data dredging? *The Medical journal of Australia*. 2004;181(8):452-4.

307. Aboubakr M, Elbadawy M, Soliman A, El-Hewaity M. Embryotoxic and teratogenic effects of norfloxacin in pregnant female albino rats. *Advances in pharmacological sciences*. 2014;2014:924706.
308. Shlopov BV, Stuart JM, Gumanovskaya ML, Hasty KA. Regulation of cartilage collagenase by doxycycline. *The Journal of rheumatology*. 2001;28(4):835-42.
309. Moutier R, Tchang F, Caucheteux SM, Kanellopoulos-Langevin C. Placental anomalies and fetal loss in mice, after administration of doxycycline in food for tet-system activation. *Transgenic research*. 2003;12(3):369-73.
310. Mudry MD, Martinez-Flores I, Palermo AM, Carballo MA, Egozcue J, Garcia Caldes M. Embryo lethality induced by metronidazole (MTZ) in *Rattus norvegicus*. *Teratogenesis, carcinogenesis, and mutagenesis*. 2001;21(3):197-205.
311. Brender JD, Werler MM, Kelley KE, Vuong AM, Shinde MU, Zheng Q, et al. Nitrosatable drug exposure during early pregnancy and neural tube defects in offspring: National Birth Defects Prevention Study. *American journal of epidemiology*. 2011;174(11):1286-95.
312. Gillatt PN, Palmer RC, Smith PL, Walters CL, Reed PI. Susceptibilities of drugs to nitrosation under simulated gastric conditions. *Food and chemical toxicology : an international journal published for the British Industrial Biological Research Association*. 1985;23(9):849-55.
313. Inouye M, Murakami U. Teratogenic effect of N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine in mice. *Teratology*. 1978;18(2):263-7.
314. Givelber HM, DiPaolo JA. Teratogenic effects of N-ethyl-N-nitrosourea in the Syrian hamster. *Cancer research*. 1969;29(5):1151-5.
315. Schneeweiss S. Sensitivity analysis and external adjustment for unmeasured confounders in epidemiologic database studies of therapeutics. *Pharmacoepidemiology and drug safety*. 2006;15(5):291-303.
316. Jurek AM, Greenland S, Maldonado G, Church TR. Proper interpretation of non-differential misclassification effects: expectations vs observations. *International journal of epidemiology*. 2005;34(3):680-7.
317. Delabaere A, Huchon C, Lavoue V, Lejeune V, Iraola E, Nedellec S, et al. [Definition of pregnancy losses: Standardization of terminology from the French National College of Obstetricians and Gynecologists (CNGOF)]. *Journal de gynécologie, obstétrique et biologie de la reproduction*. 2014;43(10):756-63.
318. Kuperman AA, Koren O. Antibiotic use during pregnancy: how bad is it? *BMC medicine*. 2016;14(1):91.
319. Wen SW, Zhou J, Yang Q, Fraser W, Olatunbosun O, Walker M. Maternal exposure to folic acid antagonists and placenta-mediated adverse pregnancy outcomes. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association médicale canadienne*. 2008;179(12):1263-8.
320. Larsen EC, Christiansen OB, Kolte AM, Macklon N. New insights into mechanisms behind miscarriage. *BMC medicine*. 2013;11:154.
321. Larsen EL, Cejvanovic V, Kjaer LK, Pedersen MT, Popik SD, Hansen LK, et al. Clarithromycin, trimethoprim, and penicillin and oxidative nucleic acid modifications in humans: randomised, controlled trials. *British journal of clinical pharmacology*. 2017;83(8):1643-53.

322. Rijken MJ, Rijken JA, Papageorgiou AT, Kennedy SH, Visser GH, Nosten F, et al. Malaria in pregnancy: the difficulties in measuring birthweight. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2011;118(6):671-8.
323. Hillier S, Roberts Z, Dunstan F, Butler C, Howard A, Palmer S. Prior antibiotics and risk of antibiotic-resistant community-acquired urinary tract infection: a case-control study. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2007;60(1):92-9.
324. Mazzulli T. Diagnosis and management of simple and complicated urinary tract infections (UTIs). *The Canadian journal of urology*. 2012;19 Suppl 1:42-8.
325. Hertz FB, Schonning K, Rasmussen SC, Littauer P, Knudsen JD, Lobner-Olesen A, et al. Epidemiological factors associated with ESBL- and non ESBL-producing *E. coli* causing urinary tract infection in general practice. *Infectious diseases (London, England)*. 2016;48(3):241-5.
326. Bryce A, Hay AD, Lane IF, Thornton HV, Wootton M, Costelloe C. Global prevalence of antibiotic resistance in paediatric urinary tract infections caused by *Escherichia coli* and association with routine use of antibiotics in primary care: systematic review and meta-analysis. *BMJ (Clinical research ed)*. 2016;352:i939.
327. Perneger TV. What's wrong with Bonferroni adjustments. *BMJ (Clinical research ed)*. 1998;316(7139):1236-8.
328. Rothman KJ. No adjustments are needed for multiple comparisons. *Epidemiology (Cambridge, Mass)*. 1990;1(1):43-6.

Annexe stratégie de recherche : revue de la littérature avortements spontanés et malformations congénitales

Pénicillines et le risqué d'avortement spontanés (27 mars 2017)

Stratégies de recherche: PubMed:

("penicillins"[MeSH Terms] OR "penicillins"[All Fields] OR "penicillin"[All Fields]) AND ("risk"[MeSH Terms] OR "risk"[All Fields] OR "risk of"[All Fields]) AND ("abortion, spontaneous"[MeSH Terms] OR ("abortion"[All Fields] AND "spontaneous"[All Fields]) OR "spontaneous abortion"[All Fields] OR "miscarriage"[All Fields])

Stratégies de recherche Embase:

1 (penicillin and risk of miscarriage).mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword, floating subheading]

2 limit 1 to exclude medline journals

Macrolides et le risqué d'avortement spontanés (28mars 2017)

Stratégies de recherche PubMed:

(("macrolides"[MeSH Terms] OR "macrolides"[All Fields]) OR ("azithromycin"[MeSH Terms] OR "azithromycin"[All Fields]) OR ("clarithromycin"[MeSH Terms] OR "clarithromycin"[All Fields]) OR ("erythromycin"[MeSH Terms] OR "erythromycin"[All Fields])) AND (("risk"[MeSH Terms] OR "risk"[All Fields] OR "risk of"[All Fields]) AND ("abortion, spontaneous"[MeSH Terms] OR ("abortion"[All Fields] AND "spontaneous"[All Fields]) OR "spontaneous abortion"[All Fields] OR "miscarriage"[All Fields]))

Stratégies de recherche Embase:

1 (macrolides and risk of miscarriage).mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword, floating subheading]

2 limit 1 to exclude medline journals

Quinolones et le risque d'avortement spontanés (29 mars 2017)

Stratégies de recherche PubMed:

((("quinolones"[MeSH Terms] OR "quinolones"[All Fields] OR "quinolone"[All Fields]) OR ("ciprofloxacin"[MeSH Terms] OR "ciprofloxacin"[All Fields]) OR ("norfloxacin"[MeSH Terms] OR "norfloxacin"[All Fields]) OR ("levofloxacin"[MeSH Terms] OR "levofloxacin"[All Fields]) OR ("moxifloxacin"[Supplementary Concept] OR "moxifloxacin"[All Fields])) AND (("risk"[MeSH Terms] OR "risk"[All Fields] OR "risk of"[All Fields]) AND ("abortion, spontaneous"[MeSH Terms] OR ("abortion"[All Fields] AND "spontaneous"[All Fields]) OR "spontaneous abortion"[All Fields] OR "miscarriage"[All Fields]))

Stratégies de recherche Embase:

1 (quinolone and risk of miscarriage).mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword, floating subheading]
2 limit 1 to exclude medline journals

Céphalosporines et le risque d'avortement spontané (29 mars 2017)

Stratégies de recherche Pubmed:

((("cephalosporins"[MeSH Terms] OR "cephalosporins"[All Fields] OR "cephalosporin"[All Fields]) OR ("cephalexin"[MeSH Terms] OR "cephalexin"[All Fields]) OR ("cefuroxime"[MeSH Terms] OR "cefuroxime"[All Fields]) OR ceftriaxone[All Fields] OR ("cefotaxime"[MeSH Terms] OR "cefotaxime"[All Fields] OR "cefotaxim"[All Fields])) AND (("risk"[MeSH Terms] OR "risk"[All Fields] OR "risk of"[All Fields]) AND ("abortion, spontaneous"[MeSH Terms] OR ("abortion"[All Fields] AND "spontaneous"[All Fields]) OR "spontaneous abortion"[All Fields] OR "miscarriage"[All Fields]))

Stratégies de recherche Embase

1 (cephalosporins and risk of miscarriage).mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword, floating subheading]
2 limit 2 to exclude medline journals

Sulfonamides et le risque d'avortement spontané (29 mars 2017)

Stratégies de recherche Pubmed:

((("sulphonamides"[All Fields] OR "sulfonamides"[MeSH Terms] OR "sulfonamides"[All Fields]) OR ("trimethoprim, sulfamethoxazole drug combination"[MeSH Terms] OR ("trimethoprim"[All Fields] AND "sulfamethoxazole"[All Fields] AND "drug"[All Fields] AND "combination"[All Fields]) OR "sulfamethoxazole drug combination trimethoprim"[All Fields] OR ("sulfamethoxazole"[All Fields] AND "trimethoprim"[All Fields]) OR "sulfamethoxazole trimethoprim"[All Fields]) OR ("trimethoprim"[MeSH Terms] OR "trimethoprim"[All Fields]) OR ("sulfamethizole"[MeSH Terms] OR "sulfamethizole"[All Fields])) AND (("risk"[MeSH Terms] OR "risk"[All Fields] OR "risk of"[All Fields]) AND ("abortion, spontaneous"[MeSH Terms] OR ("abortion"[All Fields] AND "spontaneous"[All Fields]) OR "spontaneous abortion"[All Fields] OR "miscarriage"[All Fields]))

Stratégies de recherche Embase:

1 (sulfonamides and risk of miscarriage).mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword, floating subheading]

2 limit 5 to exclude medline journals

Métronidazole et le risque d'avortement spontané (29 mars 2017)

Stratégies de recherche Pubmed:

("metronidazole"[MeSH Terms] OR "metronidazole"[All Fields]) AND ("risk"[MeSH Terms] OR "risk"[All Fields] OR "risk of"[All Fields]) AND ("abortion, spontaneous"[MeSH Terms] OR ("abortion"[All Fields] AND "spontaneous"[All Fields]) OR "spontaneous abortion"[All Fields] OR "miscarriage"[All Fields])

Stratégies de recherche Embase:

1 (metronidazole and risk of miscarriage).mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword, floating subheading]

2 limit 1 to exclude medline journals

Clindamycine et le risque d'avortement spontané (29 mars 2017)

Stratégies de recherche Pubmed:

("clindamycin"[MeSH Terms] OR "clindamycin"[All Fields]) AND ("risk"[MeSH Terms] OR "risk"[All Fields] OR "risk of"[All Fields]) AND ("abortion, spontaneous"[MeSH Terms] OR ("abortion"[All Fields] AND "spontaneous"[All Fields]) OR "spontaneous abortion"[All Fields] OR "miscarriage"[All Fields])

Stratégies de recherche Embase:

1 (clindamycin and risk of miscarriage).mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword, floating subheading]

2 limit 1 to exclude medline journals

Nitrofurantoine et le risque d'avortement spontané (29 mars 2017)

Stratégies de recherche Pubmed:

("nitrofurantoin"[MeSH Terms] OR "nitrofurantoin"[All Fields]) AND ("risk"[MeSH Terms] OR "risk"[All Fields] OR "risk of"[All Fields]) AND ("abortion, spontaneous"[MeSH Terms] OR ("abortion"[All Fields] AND "spontaneous"[All Fields]) OR "spontaneous abortion"[All Fields] OR "miscarriage"[All Fields])

Stratégies de recherche Embase:

1 (nitrofurantoin and risk of miscarriage).mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword, floating subheading]

2 limit 1 to exclude medline journals

Tétracyclines et le risque d'avortement spontanés (29 mars 2017)

Stratégies de recherche Pubmed:

((("tetracycline"[MeSH Terms] OR "tetracycline"[All Fields]) OR ("doxycycline"[MeSH Terms] OR "doxycycline"[All Fields]) OR ("minocycline"[MeSH Terms] OR "minocycline"[All Fields])) AND ((("risk"[MeSH Terms] OR "risk"[All Fields] OR "risk of"[All Fields]) AND ("abortion, spontaneous"[MeSH Terms] OR ("abortion"[All Fields] AND "spontaneous"[All Fields]) OR "spontaneous abortion"[All Fields] OR "miscarriage"[All Fields]))

Stratégies de recherche Embase:

1 (tetracyclines and risk of miscarriage).mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword, floating subheading]

2 limit 1 to exclude medline journals

Pénicillines et le risque de malformations congénitales (04 avril 2017)

Stratégies de recherche: PubMed:

((("penicillins"[MeSH Terms] OR "penicillins"[All Fields] OR "penicillin"[All Fields]) OR ("amoxicillin"[MeSH Terms] OR "amoxicillin"[All Fields]) OR ("penicillin v"[MeSH Terms] OR "penicillin v"[All Fields] OR "phenoxymethylpenicillin"[All Fields]) OR ((("amoxicillin"[MeSH Terms] OR "amoxicillin"[All Fields]) AND ("clavulanic acid"[MeSH Terms] OR ("clavulanic"[All Fields] AND "acid"[All Fields]) OR "clavulanic acid"[All Fields])) OR ("ampicillin"[MeSH Terms] OR "ampicillin"[All Fields])) AND ((("risk"[MeSH Terms] OR "risk"[All Fields] OR "risk of"[All Fields]) AND ("congenital abnormalities"[MeSH Terms] OR ("congenital"[All Fields] AND "abnormalities"[All Fields]) OR "congenital abnormalities"[All Fields] OR ("congenital"[All Fields] AND "malformation"[All Fields]) OR "congenital malformation"[All Fields]))

Stratégies de recherche Embase:

1 (penicillin and risk of birth defect).mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword, floating subheading]

2 limit 1 to exclude medline journals

Céphalosporines et le risque de malformations congénitales (04 avril 2017)

Stratégies de recherche: PubMed:

((("cephalosporins"[MeSH Terms] OR "cephalosporins"[All Fields] OR "cephalosporin"[All Fields]) OR ("cephalexin"[MeSH Terms] OR "cephalexin"[All Fields]) OR ("ceftriaxone"[MeSH Terms] OR "ceftriaxone"[All Fields]) OR ("cefuroxime"[MeSH Terms] OR "cefuroxime"[All Fields])) AND ((("risk"[MeSH Terms] OR "risk"[All Fields] OR "risk of"[All Fields]) AND ("congenital abnormalities"[MeSH

Terms] OR ("congenital"[All Fields] AND "abnormalities"[All Fields]) OR "congenital abnormalities"[All Fields] OR ("birth"[All Fields] AND "defect"[All Fields]) OR "birth defect"[All Fields]))

Stratégies de recherche Embase:

1 (cephalosporins and risk of birth defect).mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword, floating subheading]

2 limit 1 to exclude medline journals

Macrolides et le risque de malformations congénitales (06 avril 2017)

Stratégies de recherche: PubMed:

((("macrolides"[MeSH Terms] OR "macrolides"[All Fields]) OR ("erythromycin"[MeSH Terms] OR "erythromycin"[All Fields]) OR ("clarithromycin"[MeSH Terms] OR "clarithromycin"[All Fields]) OR ("azithromycin"[MeSH Terms] OR "azithromycin"[All Fields])) AND (("risk"[MeSH Terms] OR "risk"[All Fields] OR "risk of"[All Fields]) AND ("congenital abnormalities"[MeSH Terms] OR ("congenital"[All Fields] AND "abnormalities"[All Fields]) OR "congenital abnormalities"[All Fields] OR ("birth"[All Fields] AND "defect"[All Fields]) OR "birth defect"[All Fields]))

Stratégies de recherche Embase:

1 (macrolides and risk of birth defect).mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword, floating subheading]

2 limit 1 to exclude medline journals

Quinolones et le risque de malformations congénitales (07 avril 2017)

Stratégies de recherche : PubMed:

((("quinolones"[MeSH Terms] OR "quinolones"[All Fields] OR "quinolone"[All Fields]) OR ("ciprofloxacin"[MeSH Terms] OR "ciprofloxacin"[All Fields]) OR ("norfloxacin"[MeSH Terms] OR "norfloxacin"[All Fields]) OR ("levofloxacin"[MeSH Terms] OR "levofloxacin"[All Fields]) OR ("gatifloxacin"[Supplementary Concept] OR "gatifloxacin"[All Fields]) OR ("moxifloxacin"[Supplementary Concept] OR

"moxifloxacin"[All Fields])) AND (("risk"[MeSH Terms] OR "risk"[All Fields] OR "risk of"[All Fields]) AND ("congenital abnormalities"[MeSH Terms] OR ("congenital"[All Fields] AND "abnormalities"[All Fields]) OR "congenital abnormalities"[All Fields] OR ("birth"[All Fields] AND "defect"[All Fields]) OR "birth defect"[All Fields]))

Stratégies de recherche Embase:

1 (quinolones and risk of birth defect).mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword, floating subheading]

2 limit 1 to exclude medline journals

Nitrofurantoïne et le risque de malformations congénitales (07 avril 2017)

Stratégies de recherche : PubMed:

("nitrofurantoin"[MeSH Terms] OR "nitrofurantoin"[All Fields]) AND ("risk"[MeSH Terms] OR "risk"[All Fields] OR "risk of"[All Fields]) AND ("congenital abnormalities"[MeSH Terms] OR ("congenital"[All Fields] AND "abnormalities"[All Fields]) OR "congenital abnormalities"[All Fields] OR ("birth"[All Fields] AND "defect"[All Fields]) OR "birth defect"[All Fields])

Stratégies de recherche Embase:

1 (nitrofurantoin and risk of birth defect).mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword, floating subheading]

2 limit 1 to exclude medline journals

Tétracyclines et le risque de malformations congénitales (07 avril 2017)

Stratégies de recherche : PubMed:

((("tetracycline"[MeSH Terms] OR "tetracycline"[All Fields]) OR ("doxycycline"[MeSH Terms] OR "doxycycline"[All Fields]) OR ("minocycline"[MeSH Terms] OR "minocycline"[All Fields])) AND (("risk"[MeSH Terms] OR "risk"[All Fields] OR "risk of"[All Fields]) AND ("congenital abnormalities"[MeSH Terms] OR ("congenital"[All Fields] AND "abnormalities"[All Fields]) OR "congenital abnormalities"[All Fields] OR ("birth"[All Fields] AND "defect"[All Fields]) OR "birth defect"[All Fields]))

Stratégies de recherche Embase:

1 (tetracycline and risk of birth defect).mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword, floating subheading]

2 limit 1 to exclude medline journals

Sulfonamides et le risque de malformations congénitales (07 avril 2017)

Stratégies de recherche : PubMed:

((("sulphonamides"[All Fields] OR "sulfonamides"[MeSH Terms] OR "sulfonamides"[All Fields]) OR ("trimethoprim"[MeSH Terms] OR "trimethoprim"[All Fields]) OR ("trimethoprim, sulfamethoxazole drug combination"[MeSH Terms] OR ("trimethoprim"[All Fields] AND "sulfamethoxazole"[All Fields] AND "drug"[All Fields] AND "combination"[All Fields]) OR "sulfamethoxazole drug combination trimethoprim"[All Fields] OR ("sulfamethoxazole"[All Fields] AND "trimethoprim"[All Fields]) OR "sulfamethoxazole trimethoprim"[All Fields])) AND (("risk"[MeSH Terms] OR "risk"[All Fields] OR "risk of"[All Fields]) AND ("congenital abnormalities"[MeSH Terms] OR ("congenital"[All Fields] AND "abnormalities"[All Fields]) OR "congenital abnormalities"[All Fields] OR ("birth"[All Fields] AND "defect"[All Fields]) OR "birth defect"[All Fields]))

Stratégies de recherche Embase:

1 (sulphonamides and risk of birth defect).mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword, floating subheading]

2 limit 1 to exclude medline journals

Métronidazole et le risque de malformations congénitales (07 avril 2017)

Stratégies de recherche : PubMed:

("metronidazole"[MeSH Terms] OR "metronidazole"[All Fields]) AND ("risk"[MeSH Terms] OR "risk"[All Fields] OR "risk of"[All Fields]) AND ("congenital abnormalities"[MeSH Terms] OR ("congenital"[All Fields] AND "abnormalities"[All

Fields]) OR "congenital abnormalities"[All Fields] OR ("birth"[All Fields] AND "defect"[All Fields]) OR "birth defect"[All Fields])

Stratégies de recherche Embase:

1 (metronidazole and risk of birth defect).mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword, floating subheading]

2 limit 1 to exclude medline journals

Clindamycine et le risque de malformations congénitales (07 avril 2017)

Stratégies de recherche : PubMed

("clindamycin"[MeSH Terms] OR "clindamycin"[All Fields]) AND ("risk"[MeSH Terms] OR "risk"[All Fields] OR "risk of"[All Fields]) AND ("congenital abnormalities"[MeSH Terms] OR ("congenital"[All Fields] AND "abnormalities"[All Fields]) OR "congenital abnormalities"[All Fields] OR ("birth"[All Fields] AND "defect"[All Fields]) OR "birth defect"[All Fields])

Stratégies de recherche Embase:

1 (clindamycine and risk of birth defect).mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword, floating subheading]

2 limit 1 to exclude medline journals

Annexe Première étude: Use of antibiotics during pregnancy and risk of spontaneous abortion

Appendices:

Use of antibiotics during pregnancy and the risk of spontaneous abortion

Flory T. Muanda

Odile Sheehy

Anick Bérard

Appendix 1

Algorithm used to estimate gestational age.

Briefly, when gestational age was missing in the Med Echo hospital data, we looked at diagnostic and procedure codes related to a pregnancy occurring within 70 days before the diagnosis of the SA identified in the RAMQ medical data. This cut off was chosen given that after a pregnancy is recognized, the first prenatal visit generally occurs within gestational weeks 8 to 12 (56 to 84 days)¹. If a diagnostic or a procedure code related to a pregnancy was identified during this period, we estimated gestational age based on the following equation:

Gestational age (in weeks) = $12 + (\text{number of days between the calendar date of the SA} - \text{calendar date of the diagnostic or procedure code related to a pregnancy})/7$. In the event that the only diagnostic or a procedure code related to a pregnancy occurred on the day of the SA, we estimated that gestational age was equal to 22 weeks given that after this cut off, the foetus is considered viable²

Appendix 2. Diagnostic codes and medication (American Hospital Formulary Service (AHFS) or The Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) for covariates.

Chronic diabetes	ICD-9:250.0-250.9, 271.4, 790.2; ICD-10 : E10.1- E.14, 024.0, 024.1, 024.3, 024.8, 024.9 ; Rx (AHFS codes): 68:20:00, 68:20:08, 68:20:20, 68:20:92.
Chronic hypertension:	ICD-9: 401.0-405.9, 769.2, 642.0-642.9; ICD10: O10-O16, I10-I15; Rx (AHFS codes): 24:06:92, 24:08:00, 24:08:16, 24:08:20, 24:08:44, 24:08:92.
Depression/anxiety/bipolar disorder	ICD-9 codes: 296.0-296.9, 309.0-309.9, 311.0-311.9, 300.0, 300.4 ; ICD-10 codes: F300- F302, F309, F322- F323, F328, F329-F334, F330, F338, F339, F310-F319 , F380, F381, F348, F388, F432, F410, F411, F413, F418, F419, F438, F930, F39, F40. Rx (AHFS codes): 28.16.04
Asthma	ICD-9 codes: 4930, 4931, 4933, 4934,4935, 4936, 4937, 4938, 4939; ICD-10 codes: J450, J458, J451, J459. ATC codes: R03AC, R03DA, R03DC, R03BA, R03BC
Thyroid disorders	ICD-9 codes: 244.0-244.9, 242.9; ICD-10 codes: E01, E02, E03, E05. ATC codes : H03AA01, H03AA02, H03AA03, H03BB02, H03BA02.
Urinary tract infection	ICD-9 codes: 590.0-590.9, 599.0-599.6,646.6,595.0,595.9,646.5,595.8; ICD-10 codes: N300, N309, N110, N111, N118, N119, N151, N136, N158, N160, N161, N16, N164, N165, N159, N390, N360, N361, N362, N363, N138, N139, N2883, N2884, N2885, N10, N12, N3080, N3081, O23.

Appendix 2

Respiratory infection	tract	ICD-9 codes: 460-466; 472-487; ICD-10 codes: J00, J01, J02, J03, J04, J05, J06, J09, J10, J11, J12, J13, J14, J15, J16, J17, J18, J22, J31, J32, J39.
Sexually transmitted diseases		ICD-9 codes: 054.1, 042, 043, 044, 078.1, 078.8, 079.9, 079.8, 099.4, 099.5, 098.0, 098.1, 098.2, 098.3, 091.0, 095.4, 095.8, 099.4, 079.4, 795.0, 795.1, 131.0 ; ICD-10 codes: A600, A609, A630, B333, B334, B338, B342, B343, B344, B348, B971, B972, B973, B974, B975, B976, B977, B9780, B9788, U0490, U0491, B349, N341, A540, A541, A549, A542, T520, A510, A519, A527, N341, B973, B20, B079, A749, A748, A561, R87.628, A590
Endometriosis		ICD-9 codes: 617.0-617.9; ICD-10 codes: N800, N801, N802, N803, N804, N805, N806, N807, N808, N809
Bacterial vaginosis		ICD-9 codes: 616.1; ICD-10 codes: N760, N761, N762, N763, N771
Epilepsy		ICD-9 codes: 345.0-345.9; ICD-10 codes: G40.0- G41.2. Rx (AHFS codes): 28.12.04
Polyarthriti rheumatoid and Systemic erythematosus	and lupus	ICD-9 codes: 714.0-714.9, 710.0, 695.4; ICD-10 codes: M058, M059, M060, M061, M062, M063, M068, M050, M053, M080, M082, M083, M084, M088, M089, M090, M091, M092, M098, M1200, M1201, M1202, M1203, M1204, M1205, M1206, M1207, M1208, M1209, M051, M052, M064, M32, L93.
Uterine malformations		ICD-9 codes: 752.2-752.3; ICD-10 codes: Q51.10, Q51.2, Q51.0, Q51.811, Q51.4, Q51.3, Q51.2, Q51.810, Q51.818.
Other anti-infectives		Rx (AHFS codes): 8:08; 8:14, 8:16, 8:18, 8:30.08, 8:30.04

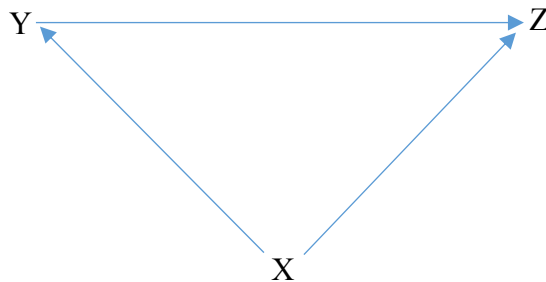
Appendix 3

To illustrate the structure of confounding with this variable, we used a Directed Acyclic Graphs (DAG) described by Greenland for epidemiological research³ (Appendix 2).

See below.

As you can see in the graph, the effect of antibiotic exposure on the risk of SA will be confounded if “having a urinary tract infection (UTI) measured before and during pregnancy” is a cause of both being exposed to antibiotics and having SA.

Given that our ultimate goal is to provide an unbiased estimate of the association between antibiotic exposure and SA, we need to block the backdoor path (Y-X-Z) to remove confounding.



Y: Antibiotic exposure

Z: SA

X: UTI

Appendix 4. Risk of SA associated with the use of antibiotics during pregnancy by classes (reference: women exposed to penicillin or women exposed to cephalosporin), odd ratio (95 % CI) ⁺⁺

Exposure	no (%) of cases	Adjusted* OR (95 % CI)	Adjusted** OR (95 % CI)
Class of antibiotics			
Cephalosporins	60 (0.69%)	1.05 (0.79-1.39)	1.00
Penicillins	500(5.75 %)	1.00	0.96 (0.72-1.27)
Macrolides	264(3.03 %)	1.88 (1.59-2.22)	1.79 (1.33-2.42)
Quinolones	160(1.84 %)	3.16(2.57-3.88)	3.02(2.18-4.19)
Sulfonamides	30(0.34%)	2.34 (1.56-3.50)	2.24 (1.39-3.60)
Tetracyclines	67(0.77%)	3.01 (2.25-4.03)	2.88 (1.97-4.23)
Other antibacterials	34(0.39%)	1.46(1.01-2.10)	1.39(0.89-2.17)
Antiprotozoals	53(0.61%)	1.97 (1.45-2.67)	1.88(1.27-2.79)
Urinary anti-infectives	39(0.45%)	0.81(0.58-1.12)	0.77(0.51-1.17)
Combined use of ≥ 2 classes of antibiotics	221(2.54%)	1.79 (1.51-2.12)	1.71(1.26-2.32)

Note: CI, confidence interval; OR, odds ratio;*reference: penicillins, ** reference: cephalosporins. ⁺⁺Adjusted for the following variables: maternal age on the 1DG, maternal marital status (living alone or cohabiting), receipt of social assistance during pregnancy, education level in years (≤ 12 or >12), and area of residence on the 1DG (urban or rural); maternal chronic co-morbidities assessed using physician-based diagnoses or filled prescriptions of related medications in the year before and during pregnancy until index date (chronic hypertension, depression, diabetes mellitus , asthma, epilepsy, polyarthritis rheumatoid and systemic lupus erythematosus, thyroid disorders) ; uterine malformations , endometriosis and maternal infections (urinary tract infection, respiratory tract infection,

bacterial vaginosis, and sexually transmitted diseases) assessed using physician-based diagnoses in the year before and during pregnancy until index date; Other anti-infective agents assessed also in the year before and during pregnancy until index date; Use of health services in the year before pregnancy; and history of planned and spontaneous abortion.

Appendix 5. Risk of SA associated with the use of antibiotics during pregnancy by individual drugs, using exposure to penicillins or cephalosporins as the reference category⁺⁺.

Exposure	no (%) of cases	Adjusted* OR (95 % CI)	Adjusted** OR (95 % CI)
Type of individual antibiotics			
Type of Cephalosporins			1.00
Cephalexin	9(0.10 %)	0.96 (0.38-2.44)	
other cephalosporins	48(0.55%)	1.03(0.76-1.39)	
Combined use of ≥ 2 cephalosporins	3(0.03%)	2.17(0.65-7.20)	
Type of Penicillins			
		1.00	
Amoxicillin	257 (2.95 %)		0.75(0.56-1.00)
Amoxicillin/ potassium clavulanate	7 (0.08 %)		1.75 (0.75-4.07)
Phenoxymethylpenicilline (peni V)	74 (0.85%)		1.34 (0.93-1.94)
Otherpenicillins	117 (1.34%)		1.31(0.94-1.82)
Combined use of ≥ 2 penicillin	45 (0.52%)		1.48(0.98-2.22)
Type of Macrolides			
Azithromycin	110(1.26%)	1.91(1.53-2.39)	1.83(1.30-2.56)
Clarithromycin	111 (1.28%)	2.73 (2.16-3.44)	2.61 (1.85-3.66)
Erythromycin	29 (0.33%)	0.82 (0.56-1.19)	0.78 (0.50-1.23)
Other macrolides	7 (0.08%)	2.28 (0.99-5.23)	2.19 (0.91-5.24)
Combined use of ≥ 2 macrolides	7 (0.08%)	2.20 (0.98-4.94)	2.10 (0.90-4.92)

Appendix 5 continued

Type of Quinolones

Ciprofloxacin	114(1.31 %)	2.85(2.26-3.59)	2.72 (1.93-3.85)
Norfloxacin	8 (0.09 %)	5.58 (2.37-13.16)	5.34 (2.19-13.02)
Levofloxacin	14(0.16%)	3.81 (1.99-7.28)	3.65 (1.82-7.32)
Other quinolone	23(0.26%)	4.91 (2.99-8.06)	4.70 (2.69-8.19)
Combined use of ≥ 2 quinolones	1(0.01%)	1.07 (0.12-9.20)	1.02 (0.12-8.93)

Type of tetracyclines

Doxycycline	36 (0.41 %)	3.27 (2.22-4.82)	3.13 (1.97-4.96)
Minocycline	21(0.24%)	2.89 (1.77-4.69)	2.76 (1.60-4.76)
Other tetracyclines	9(0.10%)	2.30 (1.10-4.79)	2.20(1.01-4.77)
Combined use of ≥ 2 tetracycline	1 (0.01%)	NA	NA

Types of other antibacterials drugs

Clindamycin	34 (0.39%)	1.48(1.02-2.14)	1.42 (0.91-2.21)
-------------	------------	-----------------	------------------

Type of Antiprotozoals drugs

Metronidazole	53(0.61%)	1.97 (1.45-2.67)	1.88(1.27-2.80)
---------------	-----------	------------------	-----------------

Type of Urinary anti-infectives

Nitrofurantoin	39(0.45%)	0.76 (0.58-1.13)	0.77 (0.51-1.17)
----------------	-----------	------------------	------------------

Note: 95%CI, 95 % confidence interval; OR, odds ratio; ⁺⁺Adjusted for the following variables: maternal age on the 1DG, maternal marital status (living alone or cohabiting), receipt of social assistance during pregnancy, education level in years (≤ 12 or > 12), and area of residence on the 1DG (urban or rural); maternal chronic co-morbidities assessed using physician-based diagnoses or filled prescriptions of related medications in the year before and during pregnancy until index date (chronic hypertension, depression, diabetes mellitus , asthma, epilepsy, polyarthritis rheumatoid and systemic lupus erythematosus, thyroid disorders) ; uterine malformations , endometriosis and maternal infections (urinary tract infection, respiratory tract infection, bacterial vaginosis, and sexually transmitted diseases) assessed using physician-based diagnoses in the year before and during pregnancy until index date ; Other anti-infective agents assessed also in the year before and during pregnancy until index date; Use of health services in the year before pregnancy; and history of planned and spontaneous abortion; *reference: penicillin, ** reference: cephalosporin; NA, not applicable.

Appendix 6: Risk of SA associated with the use of antibiotics during pregnancy by classes from the beginning of gestation until 15 days before index date⁺⁺.

Exposure	no (%) of cases	Crude OR (95 % CI)	Adjusted OR (95 % CI)
Class of antibiotics			
No use	7470 (85.84%)	1.00	1.00
Cephalosporins	58 (0.67%)	1.11(0.85-1.45)	1.03(0.79-1.35)
Penicillins	429 (4.93 %)	0.94(0.86-1.03)	0.86 (0.77-0.96)
Macrolides	231(2.65 %)	1.73(1.50-1.98)	1.56(1.35-1.80)
Quinolones	160(1.84 %)	3.01(2.53-3.59)	2.72(2.26-3.27)
Sulfonamides	29 (0.33%)	2.27(1.53-3.37)	2.12(1.42-3.17)
Tetracyclines	55(0.63%)	2.18 (1.63-2.90)	2.05 (1.52-2.75)
Other antibacterials	31(0.36%)	1.34 (0.94-1.93)	1.18 (0.78-1.78)
Antiprotozoals	49(0.56%)	2.00(1.48-2.71)	1.85(1.36-2.50)
Urinary anti-infectives	25 (0.29%)	0.58(0.39-0.86)	0.56 (0.38-0.82)
Combined use of ≥ 2 classes of antibiotics	165 (1.90%)	1.67(1.42-1.96)	1.44(1.22-1.71)

Note: 95%CI, 95 % confidence interval; OR, odds ratio; ⁺⁺Adjusted for the following variables: maternal age on the 1DG, maternal marital status (living alone or cohabiting), receipt of social assistance during pregnancy, education level in years (≤ 12 or >12), and area of residence on the 1DG (urban or rural); maternal chronic co-morbidities assessed using physician-based diagnoses or filled prescriptions of related medications in the year before and during pregnancy until index date (chronic hypertension, depression, diabetes mellitus , asthma, epilepsy, polyarthritis rheumatoid and systemic lupus erythematosus, thyroid disorders); uterine malformations, endometriosis and maternal infections (urinary

tract infection, respiratory tract infection, bacterial vaginosis, and sexually transmitted diseases) assessed using physician-based diagnoses in the year before and during pregnancy until index date ; Other anti-infective agents assessed also in the year before and during pregnancy until index date; Use of health services in the year before pregnancy; and history of planned and spontaneous abortion.

Appendix 7: Risk of SA associated with the use of antibiotics during pregnancy by classes from the beginning of gestation until 15 days before index date⁺⁺.

Exposure	no (%) of cases	Adjusted* OR (95 % CI)	Adjusted** OR (95 % CI)
Class of antibiotics			
Cephalosporins	58 (0.67%)	1.16 (0.90-1.60)	1.00
Penicillins	429 (4.93 %)	1.00	0.83 (0.62-1.11)
Macrolides	231(2.65 %)	1.82(1.52-2.18)	1.51 (1.13-2.04)
Quinolones	160(1.84 %)	3.16 (2.56-3.91)	2.64 (1.91-3.63)
Sulfonamides	29 (0.33%)	2.47 (1.63-3.74)	2.06 (1.28-3.34)
Tetracyclines	55(0.63%)	2.38 (1.74-3.26)	1.99 (1.34-2.94)
Other antibacterials	31(0.36%)	1.37(0.90-2.10)	1.14(0.69-1.88)
Antiprotozoals	49(0.56%)	2.15(1.56-2.97)	1.79(1.20-2.67)
Urinary anti-infectives	25 (0.29%)	0.65(0.43-0.97)	0.54(0.34-0.87)
Combined use of ≥ 2 classes of antibiotics	165 (1.90%)	1.68 (1.38-2.05)	1.40(1.03-1.91)

Note: 95%CI, 95 % confidence interval; OR, odds ratio; ⁺⁺Adjusted for the following variables: maternal age on the 1DG, maternal marital status (living alone or cohabiting), receipt of social assistance during pregnancy, education level in years (≤ 12 or >12), and area of residence on the 1DG (urban or rural); maternal chronic co-morbidities assessed using physician-based diagnoses or filled prescriptions of related medications in the year before and during pregnancy until index date (chronic hypertension, depression, diabetes mellitus , asthma, epilepsy, polyarthritis rheumatoid and systemic lupus erythematosus, thyroid disorders) ; uterine malformations, endometriosis and maternal infections (urinary tract infection, respiratory tract infection, bacterial vaginosis, and sexually transmitted diseases) assessed using physician-based diagnoses in the year before and during pregnancy until index date ; Other anti-infective agents assessed also in the year before and

during pregnancy until index date; Use of health services in the year before pregnancy; and history of planned and spontaneous abortion; *reference: penicillin, ** reference: cephalosporin.

Appendix 8: Risk of SA associated with the use of antibiotics for the treatment of UTI by classes in pregnancies with UTI (defined as a pregnant women with at least two diagnostic code of UTI (ICD9 or ICD10) from the beginning of the pregnancy until index date) ⁺⁺.

Exposure	no (%) of cases	Adjusted* OR (95 % CI)	Post hoc power analysis (%)
Class of antibiotics			
Cephalosporins	1 (1.61 %)	0.47 (0.05-4.33)	7
Penicillins	8 (12.90 %)	1.00	
Quinolones	17 (27.42 %)	8.73 (3.08-24.77)	
Sulfonamides	1 (1.61 %)	2.94 (0.29-30.13)	30
Urinary anti-infectives	3 (4.84 %)	1.91 (0.42-8.63)	19
Combined use of ≥ 2 classes of antibiotics	15 (24.19 %)	2.04 (0.74-5.64)	32

Note: 95%CI, 95 % confidence interval; OR, odds ratio; ⁺⁺Adjusted for the following variables: maternal age on the 1DG, maternal marital status (living alone or cohabiting), receipt of social assistance during pregnancy, education level in years (≤ 12 or >12), and area of residence on the 1DG (urban or rural); maternal chronic co-morbidities assessed using physician-based diagnoses or filled prescriptions of related medications in the year before and during pregnancy until index date (chronic hypertension, depression, diabetes mellitus , asthma, epilepsy, , polyarthritis rheumatoid and systemic lupus erythematosus, thyroid disorders ; uterine malformations , endometriosis and maternal infections (respiratory tract infection, bacterial vaginosis, and sexually transmitted diseases) assessed using physician-based diagnoses in the year before and during pregnancy until index date; Other anti-infective agents assessed also in the year before and during pregnancy until index date; Use of health services in the year before pregnancy; and history of planned and spontaneous abortion; *reference: penicillin; UTI urinary tract infection.

Appendix 9: Risk of SA associated with the use of antibiotics for the treatment of RTI by classes, odd ratio (95 % CI) in a cohort of women with RTI (defined as a pregnant women with at least two diagnostic code of RTI from (ICD9 or ICD10) the beginning of the pregnancy before until index date⁺⁺.

Exposure	no (%) of cases	Adjusted* OR (95 % CI)	Post hoc power analysis (%)
Class of antibiotics			
Cephalosporins	3 (2.44 %)	0.53 (0.15-1.84)	10
Penicillins	31 (25.20 %)	1.00	
Macrolides	17 (13.82 %)	1.89 (0.97-3.69)	52
Quinolones	3 (2.44 %)	1.83 (0.50-6.70)	20
Sulfonamides	1(0.81 %)	3.90 (0.29-51.81)	33
Tetracyclines	1 (0.81 %)	4.27 (0.48-38.24)	40
Combined use of ≥ 2 classes of antibiotics	24 (19.51%)	2.08 (1.13-3.81)	

Note: 95%CI, 95 % confidence interval; OR, odds ratio; ⁺⁺Adjusted for the following variables: maternal age on the 1DG, maternal marital status (living alone or cohabiting), receipt of social assistance during pregnancy, education level in years (≤ 12 or >12), and area of residence on the 1DG (urban or rural); maternal chronic co-morbidities assessed using physician-based diagnoses or filled prescriptions of related medications in the year before and during pregnancy until index date (chronic hypertension, depression, diabetes mellitus , asthma, epilepsy, , polyarthritis rheumatoid and systemic lupus erythematosus, thyroid disorders ; uterine malformations , endometriosis and maternal infections (urinary tract infection, bacterial vaginosis, and sexually transmitted diseases) assessed using physician-based diagnoses in the year before and during pregnancy until index date ; Other anti-infective agents assessed also in the year before and during pregnancy until index date;

Use of health services in the year before pregnancy; and history of planned and spontaneous abortion; *reference: penicillin; RTI respiratory tract infection.

.

Appendix 10: Risk of SA (defined as SA with a gestational duration based on ultrasound) associated with the use of antibiotics during pregnancy by classes, odd ratio (95 % CI)⁺⁺

Exposure	no (%) of cases	Crude OR (95 % CI)	Adjusted OR (95 % CI)	Adjusted* OR (95 % CI)	Post hoc power analysis (%) ^a	Post hoc power analysis (%) ^b
No use	925 (86.61 %)		1.00			
Cephalosporins	6 (0.56%)	1.03 (0.58-1.83)	0.79 (0.36-1.73)	0.87 (0.38-1.99)	6	5
Penicillins	48 (4.49 %)	1.01(0.83-1.23)	0.91 (0.67-1.25)	1.00	8	
Macrolides	36 (3.37 %)	2.09 (1.54-2.83)	1.49 (0.86-2.58)	1.63 (0.90-2.96)	36	48
Quinolones	4 (0.37 %)	0.65 (0.39-1.10)	0.17 (0.01-2.10)	0.18 (0.01-2.26)	54	57
Sulfonamides	0 (0.00 %)	NA	NA	NA		
Tetracyclines	19 (1.78%)	3.70 (2.04-6.72)	3.35 (1.63-6.88)	3.66 (1.73-7.78)		
Other antibacterials	3 (0.28 %)	1.39 (0.45-4.32)	1.53 (0.51-4.57)	1.67(0.54-5.21)	15	19
Antiprotozoals	8 (0.75%)	2.12 (0.77-5.80)	1.45 (0.7-5.73)	1.59 (0.40-6.38)	13	17
Urinary anti-infective	4 (0.37%)	1.31 (0.50-3.45)	1.32 (0.51-3.46)	1.45 (0.53-3.97)	11	9
Combined use of ≥ 2 classes of antibiotics	15 (1.40 %)	1.17 (0.76-1.81)	0.70 (0.28-1.77)	0.77 (0.29-2.05)	10	9

Note: 95%CI, 95 % confidence interval; OR, odds ratio; ++Adjusted for the following variables: maternal age on the 1DG, maternal marital status (living alone or cohabiting), receipt of social assistance during pregnancy, education level in years (≤ 12 or > 12), and area of residence on the 1DG (urban or rural); maternal chronic co-morbidities assessed using physician-based diagnoses or filled prescriptions of related medications in the year before pregnancy until index date (chronic hypertension, depression, diabetes mellitus , asthma, epilepsy, polyarthritis rheumatoid and systemic lupus erythematosus, thyroid disorders ; uterine malformations, endometriosis and maternal infections (urinary tract infection, respiratory tract infection, bacterial vaginosis, and sexually transmitted diseases) assessed using physician-based diagnoses in the year before and during pregnancy until index date; Other anti-infective agents assessed also in the year before pregnancy until index date; Use of health services in the year before pregnancy; and history of planned and spontaneous abortion; *reference: penicillin; ^a Post hoc power analysis for results comparing antibiotics classes with unexposed group; ^b Post hoc power analysis for results comparing antibiotics classes with exposed to penicillins

Appendix 11: Risk of SA (defined by a pregnancy loss occurring between the 6th and 19th weeks of gestation) associated with the use of antibiotics during pregnancy by classes, odd ratio (95 % CI) ⁺⁺.

Exposure	no (%) of cases	Crude OR (95 % CI)	Adjusted OR (95 % CI)
Class of antibiotics			
No use	7156 (83.43%)	1.00	
Cephalosporins	59 (0.69%)	0.98 (0.76-1.28)	0.89 (0.68-1.16)
Penicillins	500 (5.83 %)	0.94 (0.86-1.03)	0.87 (0.79-0.96)
Macrolides	262 (3.05 %)	1.80 (1.57-2.05)	1.61 (1.41-1.85)
Quinolones	159 (1.85 %)	2.91 (2.44-3.46)	2.59 (2.17-3.11)
Sulfonamides	30 (0.35 %)	2.41 (1.63-3.56)	2.16 (1.45-3.20)
Tetracyclines	67 (0.78 %)	2.83(2.17-3.70)	2.62 (1.98-3.46)
Other antibacterials	34 (0.40 %)	1.32 (0.93-1.88)	1.29 (0.91-1.85)
Antiprotozoals	51 (0.59 %)	1.81(1.35-2.43)	1.58(1.17-2.14)
Urinary anti-infectives	38 (0.44 %)	0.73 (0.53-1.00)	0.69 (0.50-0.94)
Combined use of ≥ 2 classes of antibiotics	221 (2.58 %)	1.78 (1.55-2.05)	1.48 (1.27-1.71)

Note: 95%CI, 95 % confidence interval; OR, odds ratio; ⁺⁺Adjusted for the following variables: maternal age on the 1DG, maternal marital status (living alone or cohabiting), receipt of social assistance during pregnancy, education level in years (≤ 12 or >12), and area of residence on the 1DG (urban or rural); maternal chronic co-morbidities assessed using physician-based diagnoses or filled prescriptions of related medications in the year before and during pregnancy until index date (chronic hypertension, depression, diabetes mellitus , asthma, epilepsy, polyarthritis rheumatoid and systemic lupus erythematosus, thyroid disorders ; uterine malformations, endometriosis and maternal infections (urinary tract infection, respiratory tract infection, bacterial vaginosis, and sexually transmitted diseases) assessed using physician-based diagnoses in the year before pregnancy until

index date; Other anti-infective agents assessed also in the year before pregnancy until index date; Use of health services in the year before pregnancy; and history of planned and spontaneous abortion.

Appendix 12: Risk of SA associated with the use of antibiotics during pregnancy by classes, odd ratio

Exposure	no (%) of cases	Crude OR (95 % CI)	Adjusted OR (95 % CI)	p-value
Classes of antibiotics				
No use	7274 (83.59 %)	1.00	1.00	
Cephalosporins	60 (0.69%)	1.01(0.78-1.31)	0.90 (0.69-1.18)	0.4439
Penicillins	500(5.75 %)	0.94(0.86-1.03)	0.86 (0.78-0.95)	0.0028
Macrolides	264(3.03 %)	1.78(1.56-2.03)	1.61(1.41-1.85)	<.0001 ⁺
Quinolones	160(1.84 %)	3.07(2.57-3.65)	2.72(2.27-3.27)	<.0001 ⁺
Sulfonamides	30(0.34%)	2.20(1.49-3.24)	2.01(1.36-2.97)	0.0005 ⁺
Tetracyclines	67(0.77%)	2.75 (2.11-3.60)	2.59 (1.97-3.41)	<.0001 ⁺
Other antibacterials	34(0.39%)	1.26 (0.89-1.65)	1.25 (0.88-1.79)	0.2107
Antiprotozoals	53(0.61%)	1.86(1.40-2.48)	1.70(1.27-2.26)	0.0003 ⁺
Urinary anti-infectives	39(0.45%)	0.73(0.53-1.00)	0.69 (0.50-0.95)	0.0244
Combined use of ≥ 2 classes of antibiotics	221(2.54%)	1.82(1.58-2.09)	1.54 (1.33-1.78)	<.0001 ⁺

⁺Significant with the Bonferroni correction (<0.002).

Note: CI, confidence interval; OR, odds ratio; ⁺⁺Adjusted for the following variables: maternal age on the 1DG, maternal marital status (living alone or cohabiting), receipt of social assistance during pregnancy, education level in years (≤ 12 or > 12), and area of residence on the 1DG (urban or rural); maternal chronic co-morbidities assessed using physician-based diagnoses or filled prescriptions of related medications in the year before and during pregnancy until index date (chronic hypertension, depression, diabetes mellitus , asthma, epilepsy, polyarthritis rheumatoid and systemic lupus erythematosus, thyroid disorders ; uterine malformations , endometriosis and maternal infections assessed using physician-based diagnoses in the year before and during pregnancy until index date (urinary tract infection, respiratory tract infection, bacterial vaginosis, and sexually transmitted diseases); Other anti-infective agents assessed also in the year before and during pregnancy until index date; Use of health services in the year before pregnancy; and history of planned and spontaneous abortion.

Appendix 13. Risk of SA associated with the use of antibiotics during pregnancy by classes (reference: exposed to penicillin or exposed to cephalosporin), odd ratio (95 % CI) ⁺⁺

Exposure	no (%) of cases	Adjusted* OR (95 % CI)	Adjusted** OR (95 % CI)	p-value*	p-value**
Class of antibiotics					
Cephalosporins	60 (0.69%)	1.05 (0.79-1.39)	1.00	0.7574	
Penicillins	500(5.75 %)	1.00	0.96(0.72-1.27)		0.7574
Macrolides	264(3.03 %)	1.88 (1.59-2.22)	1.79 (1.33-2.42)	<.0001 ⁺	0.0001 ⁺
Quinolones	160(1.84 %)	3.16(2.57-3.88)	3.02 (2.18-4.19)	<.0001 ⁺	<.0001 ⁺
Sulfonamides	30(0.34%)	2.34 (1.56-3.50)	2.24 (1.39-3.60)	<.0001 ⁺	0.0009 ⁺
Tetracyclines	67(0.77%)	3.01 (2.25-4.03)	2.88 (1.97-4.23)	<.0001 ⁺	<.0001 ⁺
Other antibacterials	34(0.39%)	1.46(1.01-2.10)	1.39(0.89-2.17)	0.0448	0.1449
Antiprotozoals	53(0.61%)	1.97 (1.45-2.67)	1.88(1.27-2.79)	<.0001 ⁺	0.0016 ⁺
Urinary anti-infectives	39(0.45%)	0.81(0.58-1.12)	0.77(0.51-1.17)	0.2042	0.2240
Combined use of ≥ 2 classes of antibiotics	221(2.54%)	1.79 (1.51-2.12)	1.71(1.26-2.32)	<.0001 ⁺	0.0006 ⁺

⁺Significant with the Bonferroni correction (<0.002).

Note: CI, confidence interval; OR, odds ratio; *reference: penicillins, ** reference: cephalosporins.⁺⁺Adjusted for the following variables: maternal age on the 1DG, maternal marital status (living alone or cohabiting), receipt of social assistance during pregnancy, education level in years (≤ 12 or >12), and area of residence on the 1DG (urban or rural); maternal chronic co-morbidities assessed using physician-based diagnoses or filled prescriptions of related medications in the year before and during pregnancy until index date (chronic hypertension, depression, diabetes mellitus , asthma, epilepsy, polyarthritis rheumatoid and systemic lupus erythematosus, thyroid disorders) ; uterine malformations , endometriosis and maternal infections assessed using physician-based diagnoses in the year before and during pregnancy until index date (urinary tract infection, respiratory tract infection, bacterial vaginosis, and sexually transmitted diseases); Other anti-infective agents assessed also in the year before and during pregnancy until index date; Use of health services in the year before pregnancy; and history of planned and spontaneous abortion.

References

1. Antenatal Care. Ornella Lincetto, Seipati Mothebesoane-Anoh, Patricia Gomez, StephenMunjanja.
http://www.who.int/pmnch/media/publications/aonsectionIII_2.pdf. Accessed 01 December 2016
2. ACOG Practice Bulletin: Clinical Management Guidelines for Obstetrician-Gynecologists: Number 38, September 2002. Perinatal care at the threshold of viability. *Obstetrics and gynecology* 2002; 100:617-24.http://www.who.int/pmnch/media/publications/aonsectionIII_2.pdf. Accessed 01 December 2016
3. Greenland S, Pearl J, Robins JM. Causal diagrams for epidemiologic research. *Epidemiology (Cambridge, Mass)* 1999;10:37-48.
- 4.

Annexe troisième étude: Use of antibiotics during pregnancy and the risk of major congenital malformations: A population based cohort study

Appendices:

Use of antibiotics during pregnancy and the risk of major congenital malformations (MCMs)

Flory T. Muanda

Odile Sheehy

Anick Bérard

eTable 1. ICD-9 and ICD-10 Diagnostic codes used to identify major congenital malformation by organ system.

eTable 2. Diagnostic codes and medication (American Hospital Formulary Service (AHFS) or The Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) for covariates.

eTable 3. Illustration of the structure of confounding with maternal infections using a direct acyclic graph (42)

eTable 4. Antibiotics classes and the risk of Major congenital malformations (MCMs) and organ specific MCMs.

eTable 5. Antibiotics types and the risk of Major congenital malformations (MCMs) and organ specific MCMs*⁺.

eTable 6. Antibiotics types and the risk of Major congenital malformations (MCMs) and organ specific MCMs⁺.**

eTable 1. ICD-9 and ICD-10 Diagnostic codes used to identify major congenital malformation by organ system.

Congenital malformation	ICD-9 diagnostic codes	ICD-10 diagnostic codes
Major congenital malformations overall	740-759 excluding minor congenital malformations (743.6, 744.1, 744.2-744.4, 744.8, 744.9, 747.0, 747.5, 750.0, 752.4, 752.5, 754.6, 755.0, 755.1, 757.2-757.6, 757.8, 757.9)	Q00-Q89 excluding minor congenital malformations (Q10, Q162, Q17-Q182, Q184-Q189, Q250, Q270, Q381, Q515, Q516, Q520-Q527, Q53, Q664-Q666, Q69, Q70, Q81-Q84, Q950-Q952, Q954, Q955, Q959)
Nervous system	740-742	Q00-Q07
Eye, ear, face and neck	743-744	Q10-Q18
Circulatory system	745-747	Q20-Q28
Respiratory system	748	Q30-Q34
Digestive system	749-751	Q35-Q45
Genital organs	752	Q50-Q56
Urinary system	753	Q60-Q64
Musculoskeletal system	754-756	Q65-Q79
Other congenital malformations	757 and 759	Q80-Q89
Cardiac malformations	745-746	Q20-Q22
Ventricular/atrial septal defect	745.4 and 745.5	Q21.0-Q21.2
Omphalocele	756.7	Q79.2
Craniosynostosis	756.0	Q75
Cleft palate	749	Q35-Q37

eTable 2. Diagnostic codes and medication (American Hospital Formulary Service (AHFS) or The Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) for covariates.

Chronic diabetes	ICD-9:250.0-250.9, 271.4, 790.2; ICD-10 : E10.1- E.14, 024.0, 024.1, 024.3, 024.8, 024.9 ; Rx (AHFS codes): 68:20:00, 68:20:08, 68:20:20, 68:20:92.
Chronic hypertension:	ICD-9: 401.0-405.9, 769.2, 642.0-642.9; ICD10: O10-O16, I10-I15; Rx (AHFS codes): 24:06:92, 24:08:00, 24:08:16, 24:08:20, 24:08:44, 24:08:92.
Depression/anxiety/bipolar disorder	ICD-9 codes: 296.0-296.9, 309.0-309.9, 311.0-311.9, 300.0, 300.4 ; ICD-10 codes: F300- F302, F309, F322- F323, F328, F329-F334, F330, F338, F339, F310-F319 , F380, F381, F348, F388, F432, F410, F411, F413, F418, F419, F438, F930, F39, F40. Rx (AHFS codes): 28.16.04
Asthma	ICD-9 codes: 4930, 4931, 4933, 4934,4935, 4936, 4937, 4938, 4939; ICD-10 codes: J450, J458, J451, J459. ATC codes: R03AC, R03DA, R03DC, R03BA, R03BC
Thyroid disorders	ICD-9 codes: 244.0-244.9, 242.9; ICD-10 codes: E01, E02, E03, E05. ATC codes : H03AA01, H03AA02, H03AA03, H03BB02, H03BA02.
Urinary tract infection	ICD-9 codes: 590.0-590.9, 599.0-599.6,646.6,595.0,595.9,646.5,595.8; ICD-10 codes: N300, N309, N110, N111, N118, N119, N151, N136, N158, N160, N161, N16, N164, N165, N159, N390, N360, N361, N362, N363, N138, N139, N2883, N2884, N2885, N10, N12, N3080, N3081, O23.
Respiratory tract infection	ICD-9 codes: 460-466; 472-487; ICD-10 codes: J00, J01, J02, J03, J04, J05, J06,J09, J10, J11, J12, J13, J14, J15, J16, J17, J18, J22, J31, J32, J39.
Sexually transmitted diseases	ICD-9 codes: 054.1, 042, 043, 044, 078.1, 078.8, 079.9, 079.8, 099.4, 099.5, 098.0, 098.1, 098.2, 098.3, 091.0, 095.4, 095.8, 099.4, 079.4, 795.0, 795.1, 131.0 ; ICD-10 codes: A600,A609,A630,B333,B334,B338,B342,B343, B344, B348,B971,B972,B973,B974,B975,B976,B977,B9780,B9788, U0490, U0491,B349, N341, A540,A541, A549, A542,T520, A510,A519,A527,N341,B973,B20,B079,A749,A748,A561,R87.628,A590
Endometriosis	ICD-9 codes: 617.0-617.9; ICD-10 codes: N800, N801, N802, N803, N804, N805, N806, N807, N808, N809
Bacterial vaginosis	ICD-9 codes: 616.1; ICD-10 codes: N760, N761, N762, N763, N771
Epilepsy	ICD-9 codes: 345.0-345.9; ICD-10 codes: G40.0- G41.2. Rx (AHFS codes): 28.12.04
Polyarthritis rheumatoid and Systemic lupus erythematosus	ICD-9 codes: 714.0-714.9, 710.0, 695.4; ICD-10 codes: M058, M059, M060, M061, M062, M063, M068, M050, M053, M080, M082, M083, M084, M088, M089, M090, M091,M092,M098,M1200, M1201,M1202, M1203,M1204,M1205,M1206,M1207,M1208,M1209, M051, M052,M064, M32,L93.

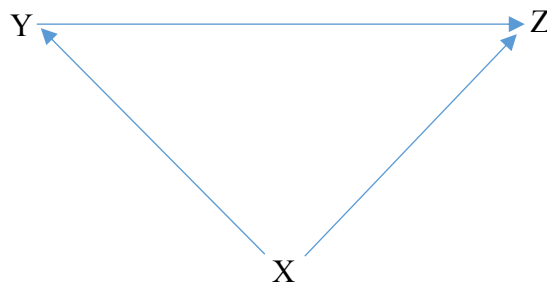
eTable 3 Illustration of the structure of confounding with maternal infections using a direct acyclic graph (42)

To illustrate the structure of confounding with this variable, we used a Directed Acyclic Graphs (DAG) described by Greenland for epidemiological research³⁴

See below.

As you can see in the graph, the effect of antibiotic exposure on the risk of MCMs will be confounded if “having a urinary tract infection (UTI) measured before and during pregnancy” is a cause of both being exposed to antibiotics and having MCMs

Given that our ultimate goal is to provide an unbiased estimate of the association between antibiotic exposure and MCMs, we need to block the backdoor path (Y-X-Z) to remove confounding.



Y: Antibiotic exposure

Z: MCMs

X: UTI

eTable 4. Antibiotics classes and the risk of Major congenital malformations (MCMs) and organ specific MCMs.

Types of malformations		Penicillins n=9106	Macrolides n=2332	Cephalo- sporines n=1005	Quinolones n=782	Sulfona- mides n=164	Tetracyclines n=410	Other antibacterials ^a n=381	Anti- protozoals n=412	Urinary anti- infectives n=877
Major congénital malformations	n,%	894 (9.82%)	265 (11.36 %)	116 (11.54 %)	92 (11.76%)	14 (8.54 %)	43 (10.49 %)	60 (15.75 %)	47 (11.41 %)	96 (10.95%)
	OR ⁺	1.00	1.13	1.17	1.13	0.67	1.08	1.40	1.15	1.06
	95 CI	Reference	(0.98-1.31)	(0.95-1.44)	(0.90-1.43)	(0.38-1.17)	(0.78-1.50)	(1.05-1.86)	(0.84-1.57)	(0.85-1.33)
Nervous system	n,%	53 (0.58%)	16 (0.69 %)	6 (0.60 %)	6 (0.77 %)	2 (1.22 %)	2 (0.49%)	6 (1.57%)	0 (0.00 %)	9 (1.03 %)
	OR ⁺	1.00	1.09	1.04	1.27	1.76	0.86	2.37	NA	1.74
	95 CI	Reference	(0.62-1.91)	(0.45-2.39)	(0.55-2.96)	(0.40-7.73)	(0.21-3.47)	(1.00-5.63)	NA	(0.84-3.59)
Eye, ear, face and neck	n,%	51 (0.56 %)	16 (0.69 %)	4 (0.40 %)	4 (0.51%)	2 (1.22 %)	1 (0.24 %)	2 (0.52 %)	2 (0.49 %)	5 (0.57 %)
	OR ⁺	1.00	1.22	0.69	0.90	2.01	0.43	0.99	0.96	1.04
	95 CI	Reference	(0.69-2.15)	(0.24-1.94)	(0.32-2.52)	(0.49-8.33)	(0.06-3.15)	(0.24-4.01)	(0.24-3.88)	(0.42-2.60)
Circulatory system	n,%	225 (2.47 %)	58 (2.49 %)	33 (3.28 %)	18 (2.30 %)	3 (1.83 %)	11 (2.68 %)	17 (4.46 %)	14 (3.40 %)	27 (3.08 %)
	OR ⁺	1.00	0.96	1.31	0.87	0.59	1.10	1.51	1.33	1.21
	95 CI	Reference	(0.72-1.29)	(0.90-1.92)	(0.53-1.42)	(0.19-1.87)	(0.59-2.03)	(0.91-2.50)	(0.76-2.31)	(0.81-1.82)

eTable 4 continued										
Respiratory system	n,%	45 (0.49%)	14 (0.60 %)	8 (0.80 %)	5 (0.64 %)	1 (0.61 %)	4 (0.98 %)	5 (1.31 %)	2 (0.49 %)	2 (0.23 %)
	OR ⁺	1.00	1.12	1.57	1.30	0.97	2.07	2.07	0.94	0.45
	95 CI	Reference	(0.61-2.05)	(0.74-3.34)	(0.52-3.28)	(0.12-7.89)	(0.74-5.78)	(0.82-5.22)	(0.23-3.91)	(0.11-1.89)
Digestive system	n,%	88 (0.97%)	35 (1.50 %)	10 (1.00 %)	11 (1.41 %)	1 (0.61 %)	3 (0.73 %)	4 (1.05 %)	5 (1.21 %)	9 (1.03 %)
	OR ⁺	1.00	1.48	1.00	1.35	0.52	0.76	0.89	1.14	1.02
	95 CI	Reference	(0.99-2.20)	(0.52-1.93)	(0.72-2.53)	(0.07-3.76)	(0.24-2.41)	(0.32-2.44)	(0.46-2.85)	(0.51-2.03)
Genital organs system	n,%	75 (0.82 %)	18 (0.77%)	15 (1.49 %)	10 (1.28 %)	2 (1.22 %)	3 (0.73 %)	5 (1.31 %)	2 (0.49 %)	9 (1.03 %)
	OR ⁺	1.00	0.93	1.79	1.43	1.22	0.86	1.48	0.60	1.15
	95 CI	Reference	(0.55-1.56)	(1.02-3.13)	(0.69-2.95)	(0.29-5.12)	(0.26-2.87)	(0.60-3.66)	(0.15-2.46)	(0.15-2.46)
Urinary system	n,%	79 (0.87%)	23 (0.99 %)	10 (1.00 %)	14 (1.79 %)	0 (0.00 %)	3 (0.73%)	4 (1.05 %)	5 (1.21 %)	9 (1.25 %)
	OR ⁺	1.00	1.13	1.12	1.68	NA	0.88	0.84	1.37	1.18
	95 CI	Reference	(0.70-1.80)	(0.58-2.16)	(0.94-3.03)	NA	(0.27-2.83)	(0.29-2.40)	(0.55-3.40)	(0.62-2.24)
Musculoskeletal system	n,%	335 (3.68 %)	103 (4.42 %)	48 (4.78 %)	28 (3.58 %)	5 (3.05 %)	21 (5.12 %)	29 (7.61 %)	15 (3.64 %)	35 (3.99 %)
	OR ⁺	1.00	1.15	1.27	0.91	0.64	1.41	1.66	0.94	1.01
	95 CI	Reference	(0.92-1.44)	(0.93-1.73)	(0.61-1.35)	(0.26-1.57)	(0.89-2.22)	(1.12-2.47)	(0.56-1.60)	(0.71-1.44)

eTable 4 continued										
Cardiac malformations	n,%	192 (2.11 %)	47 (2.02 %)	30 (2.99 %)	14 (1.79 %)	2 (1.22 %)	9 (2.20 %)	15 (3.94 %)	10 (2.43 %)	24 (2.74 %)
	OR ⁺	1.00	0.92	1.41	0.80	0.47	1.06	1.59	1.11	1.28
	95 CI	Reference	(0.66-1.27)	(0.94-2.10)	(0.46-1.39)	(0.12-1.93)	(0.54-2.07)	(0.93-2.72)	(0.58-2.12)	(0.83-1.96)
Ventricular/atrial septal defect	n,%	150 (1.65 %)	35 (1.50 %)	23 (2.29 %)	13 (1.66 %)	1 (0.61 %)	9 (2.20 %)	13 (3.41 %)	8 (1.94 %)	16 (1.82 %)
	OR ⁺	1.00	0.88	1.38	0.95	0.30	1.37	1.77	1.16	1.07
	95 CI	Reference	(0.61-1.28)	(0.89-2.15)	(0.53-1.68)	(0.04-2.20)	(0.69-2.69)	(0.99-3.15)	(0.56-2.39)	(0.64-1.81)
Craniosynostosis	n,%	41 (0.45%)	15 (0.64 %)	9 (0.90 %)	3 (0.38 %)	0 (0.00 %)	1 (0.24 %)	3 (0.79 %)	3 (0.73 %)	2 (0.23 %)
	OR ⁺	1.00	1.35	1.95	0.82	NA	0.53	1.27	1.47	0.46
	95 CI	Reference	(0.74-2.45)	(0.95-4.02)	(0.26-2.66)	NA	(0.07-3.78)	(0.39-4.12)	(0.45-4.84)	(0.11-1.89)
Cleft palate	n,%	13 (0.14 %)	7 (0.30 %)	3 (0.30 %)	1 (0.13 %)	0 (0.00 %)	1 (0.24 %)	2 (0.52 %)	0 (0.00%)	1 (0.11 %)
	OR ⁺	1.00	2.03	2.03	0.96	NA	1.87	3.57	NA	0.85
	95 CI	Reference	(0.81-5.07)	(0.58-7.15)	(0.12-7.34)	NA	(0.24-14.34)	(0.79-16.14)	NA	(0.11-6.63)

Note: CI, confidence interval; OR, odds ratio; ^aOther antibacterials included clindamycin and vancomycin, +Adjusted for the following variables: maternal age on the 1DG, maternal marital status (living alone or cohabiting), receipt of social assistance during pregnancy, calendar year of delivery , Infant gender, education level in years (≤ 12 or > 12), and area of residence on the 1DG (urban or rural); maternal chronic co-morbidities assessed using physician-based diagnoses or filled prescriptions of related medications in the year before and during the first trimester of pregnancy (chronic hypertension, depression, diabetes mellitus , asthma, epilepsy, polyarthritis rheumatoid and systemic lupus erythematosus, thyroid disorders) , endometriosis and maternal infections (urinary tract infection, respiratory tract infection, bacterial vaginosis, and sexually transmitted diseases) assessed using physician-based diagnoses in the year before and during the first trimester of pregnancy); Use of healthcare services in the year before pregnancy;
Significant prevalence OR were bolded

eTable 5. Antibiotics types and the risk of Major congenital malformations (MCMs) and organ specific MCMs.**

Types of malformation		Penicillins n=9106	Azithromycin n=883	Clarithromycin n=658	Erythromycin n=697	Ciprofloxacin n=608	Norfloxacin n=37	Levofloxacin n=70	Moxifloxacin n= 55
Major congenital malformation	n,%	894 (9.82 %)	118 (13.36 %)	77 (11.70 %)	64 (9.18 %)	71 (11.68 %)	3 (8.11 %)	6 (8.57 %)	7 (12.73 %)
	OR ⁺	1.00	1.25	1.15	1.02	1.13	0.82	0.89	0.98
	95 CI	Referen-ce	(1.01-1.53)	(0.90-1.48)	(0.78-1.34)	(0.87-1.47)	(0.25-2.68)	(0.38-2.05)	(0.44-2.21)
Nervous system	n,%	53 (0.58%)	8 (0.91%)	4 (0.61%)	2 (0.29%)	5 (0.82 %)	0 (0.00 %)	0 (0.00 %)	1 (1.82%)
	OR ⁺	1.00	1.35	0.95	0.50	1.41	NA	NA	2.39
	95 CI	Referen-ce	(0.63-2.91)	(0.34-2.59)	(0.12-2.12)	(0.56-3.52)	NA	NA	(0.27-21.33)
Eye, ear, face and neck	n,%	51 (0.56 %)	8 (0.91%)	4 (0.61%)	4 (0.57%)	3 (0.49 %)	0 (0.00 %)	0 (0.00 %)	1 (1.82%)
	OR ⁺	1.00	1.60	1.05	1.10	0.87	NA	NA	3.13
	95 CI	Referen-ce	(0.75-3.40)	(0.38-2.88)	(0.40-3.02)	(0.26-2.87)	NA	NA	(0.43-22.89)
Circulatory system	n,%	225 (2.47 %)	24 (2.72 %)	16 (2.43 %)	17 (2.44 %)	14 (2.30 %)	1 (2.70 %)	1 (1.43 %)	2 (3.64 %)
	OR ⁺	1.00	0.98	0.93	1.06	0.88	1.04	0.58	1.17
	95 CI	Referen-ce	(0.67-1.52)	(0.56-1.56)	(0.64-1.76)	(0.51-1.52)	(0.13-8.11)	(0.08-4.14)	(0.27-4.98)
Respiratory system	n,%	45 (0.49%)	6 (0.68%)	4 (0.61%)	4 (0.57%)	3 (0.49 %)	0 (0.00 %)	0 (0.00 %)	2 (3.64 %)
	OR ⁺	1.00	1.15	1.09	1.23	1.01	NA	NA	5.37
	95 CI	Reference	(0.48-2.77)	(0.38-3.11)	(0.44-3.50)	(0.31-3.25)	NA	NA	(1.26-22.92)

e table 5 continued									
Digestive system	n,%	88 (0.97%)	15 (1.70 %)	10 (1.52 %)	10 (1.43 %)	10 (1.64 %)	0 (0.00 %)	1 (1.43 %)	0 (0.00 %)
	OR ⁺	1.00	1.56	1.46	1.58	1.63	NA	1.56	NA
	95 CI	Referen-ce	(0.89-2.72)	(0.75-2.81)	(0.81-3.05)	(0.84-3.15)	NA	(0.21-11.39)	NA
Genital organs system	n,%	75 (0.82 %)	9 (1.02%)	7 (1.06%)	2 (0.29 %)	7 (1.15 %)	1 (2.70 %)	0 (0.00 %)	1 (1.82 %)
	OR ⁺	1.00	1.15	1.27	0.38	1.26	2.93	NA	1.94
	95 CI	Referen-ce	(0.58-2.32)	(0.59-2.76)	(0.09-1.59)	(0.52-3.04)	(0.38-22.82)	NA	(0.27-14.02)
Urinary system	n,%	79 (0.87%)	12 (1.36 %)	2 (0.30 %)	9 (1.29 %)	9 (1.48 %)	1 (2.70 %)	2 (2.86%)	0 (0.00 %)
	OR ⁺	1.00	1.32	0.35	1.88	1.32	2.88	3.75	NA
	95 CI	Referen-ce	(0.71-2.43)	(0.09-1.43)	(0.93-3.82)	(0.65-2.69)	(0.40-20.52)	(0.87-16.17)	NA
Musculo-skeletal system	n,%	335 (3.68 %)	48 (5.48%)	30 (4.56%)	25 (3.59%)	23 (3.78%)	0 (0.00 %)	0 (0.00 %)	3 (5.45 %)
	OR ⁺	1.00	1.28	1.17	1.12	0.97	NA	NA	1.04
	95 CI	Referen-ce	(0.94-1.75)	(0.85-1.83)	(0.74-1.70)	(0.63-1.50)	NA	NA	(0.32-3.43)
Cardiac malforma-tions	n,%	192 (2.11 %)	19 (2.15 %)	12 (1.82 %)	15 (2.15 %)	11 (1.81 %)	1 (2.70 %)	1 (1.43 %)	1 (1.82 %)
	OR ⁺	1.00	0.92	0.82	1.09	0.82	1.22	0.69	0.70
	95 CI	Referen-ce	(0.57-1.49)	(0.46-1.48)	(0.64-1.86)	(0.44-1.52)	(0.16-9.47)	(0.10-4.93)	(0.10-5.16)
Ventricular/a trial septal defect	n,%	150 (1.65 %)	14 (1.59%)	9 (1.37%)	11 (1.58%)	10 (1.64%)	1 (2.70%)	1 (1.43%)	1 (1.82 %)
	OR ⁺	1.00	0.88	0.80	1.02	0.95	1.58	0.90	0.89
	95 CI	Referen-ce	(0.50-1.54)	(0.40-1.56)	(0.55-1.90)	(0.50-1.82)	(0.20-12.45)	(0.12-6.48)	(0.12-6.56)
Cranio synostosis	n,%	41 (0.45%)	8 (0.91%)	4 (0.61%)	3 (0.43%)	1 (0.16%)	0 (0.00 %)	0 (0.00 %)	1 (1.82 %)
	OR ⁺	1.00	1.63	1.33	1.09	0.35	NA	NA	2.97
	95 CI	Reference	(0.75-3.54)	(0.48-3.72)	(0.34-3.55)	(0.05-2.48)	NA	NA	(0.41-21.46)

e table 5 continued									
Cleft palate	n,%	13 (0.14 %)	2 (0.23%)	2 (0.30%)	3 (0.43%)	1 (0.16%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00 %)
	OR ⁺	1.00	1.54	1.92	3.04	1.20	NA	NA	NA
	95 CI	Referen-ce	(0.35-6.84)	(0.43-8.49)	(0.87-10.65)	(0.16-9.27)	NA	NA	NA

Note: CI, confidence interval; OR, odds ratio;*individual antibiotics : amoxicillin, amoxicillin/potassium clavulanate, phenoxymethylpenicilline, azithromycin, clarithromycin, ciprofloxacin, norfloxacin, levofloxacin, erythromycin and penicillins class, ⁺Adjusted for the following variables: maternal age on the 1DG, maternal marital status (living alone or cohabiting), receipt of social assistance during pregnancy, calendar year of delivery , Infant gender, education level in years (≤ 12 or >12), and area of residence on the 1DG (urban or rural); maternal chronic co-morbidities assessed using physician-based diagnoses or filled prescriptions of related medications in the year before and during the first trimester of pregnancy (chronic hypertension, depression, diabetes mellitus , asthma, epilepsy, polyarthritis rheumatoid and systemic lupus erythematosus, thyroid disorders), endometriosis and maternal infections (urinary tract infection, respiratory tract infection, bacterial vaginosis, and sexually transmitted diseases)assessed using physician-based diagnoses in the year before and during the first trimester of pregnancy ; Use of healthcare services in the year before pregnancy;

Significant prevalence OR were bolded

eTable 6. Antibiotics types and the risk of Major congenital malformations (MCMs) and organ specific***

Types of malformations		Penicillins n=9106	Ofloxacin n=6	Doxycycline n=164	Minocycline n=166	Clindamycin n=380	Cephalexin n=124	Nitrofurantoin n=874	TMP-SMX* n=158	Metronidazole n=412
Major congenital malformations	n,%	894 (9.82 %)	3 (50.00 %)	23 (14.02 %)	15 (9.04 %)	60 (15.79 %)	13 (10.48 %)	96 (10.98 %)	12 (7.59 %)	47 (8.57 %)
	OR	1.00	8.65	1.52	0.89	1.40	0.86	1.06	0.59	1.15
	95 CI	Reference	(1.67-44.86)	(0.96-2.39)	(0.52-1.53)	(1.05-1.86)	(0.49-1.53)	(0.85-1.33)	(0.33-1.08)	(0.84-1.57)
Nervous system	n,%	53 (0.58%)	0 (0.00 %)	1 (0.61 %)	1 (0.60 %)	6 (1.58 %)	1 (0.81 %)	59 (1.03 %)	2 (1.27 %)	0 (0.00 %)
	OR	1.00	NA	1.09	1.02	2.38	1.28	1.78	1.90	NA
	95 CI	Reference	NA	(0.15-7.72)	(0.14-7.24)	(1.00-5.66)	(0.18-8.98)	(0.86-3.69)	(0.43-8.34)	NA
Eye, ear, face and neck	n,%	51 (0.56 %)	0 (0.00 %)	1 (0.61 %)	0 (0.00 %)	2 (0.53 %)	0 (0.00 %)	5 (0.57 %)	0 (0.00 %)	2 (0.49 %)
	OR	1.00	NA	1.12	NA	0.99	NA	1.05	NA	0.96
	95 CI	Reference	NA	(0.14-7.54)	NA	(0.24-4.01)	NA	(0.42-2.62)	NA	(0.24-3.88)
Circulatory system	n,%	225 (2.47 %)	0 (0.00 %)	9 (5.49 %)	2 (1.20 %)	17 (4.47 %)	4 (3.23 %)	27 (3.09 %)	3 (1.90 %)	14 (3.40 %)
	OR	1.00	NA	2.31	0.48	1.51	1.12	1.21	0.62	1.33
	95 CI	Reference	NA	(1.16-4.57)	(0.12-1.97)	(0.91-2.51)	(0.42-2.99)	(0.81-1.82)	(0.20-1.96)	(0.76-2.31)
Respiratory system	n,%	45 (0.49%)	0 (0.00 %)	1 (0.61 %)	2 (1.20 %)	5 (1.32 %)	1 (0.81 %)	2 (0.23 %)	1 (0.63 %)	2 (0.49 %)
	OR	1.00	NA	1.27	2.55	2.07	1.28	0.46	1.00	0.94
	95 CI	Reference	NA	(0.18-9.23)	(0.62-10.54)	(0.82-5.23)	(0.18-9.04)	(0.11-1.89)	(0.12-8.16)	(0.23-3.91)

eTable 6 continued										
Digestive system	n,%	88 (0.97%)	0 (0.00 %)	1 (0.61 %)	1 (0.60 %)	4 (1.05 %)	2 (1.61 %)	9 (1.03 %)	1 (0.63 %)	5 (1.21 %)
	OR	1.00	NA	0.63	0.62	0.89	1.43	1.04	0.55	1.14
	95 CI	Reference	NA	(0.09-4.57)	(0.09-4.52)	(0.32-2.44)	(0.35-5.91)	(0.53-2.08)	(0.08-3.97)	(0.46-2.85)
Genital organs system	n,%	75 (0.82 %)	1 (16.67 %)	2 (1.22 %)	0 (0.00 %)	5 (1.32 %)	2 (1.61 %)	9 (1.03 %)	2 (1.27 %)	2 (0.49 %)
	OR	1.00	19.31	1.47	NA	1.49	1.62	1.15	1.28	0.60
	95 CI	Reference	(1.68-222.43)	(0.34-6.33)	NA	(0.60-3.70)	(0.40-6.63)	(0.57-2.31)	(0.30-5.37)	(0.15-2.46)
Urinary system	n,%	79 (0.87%)	1 (16.67 %)	1 (0.61 %)	1 (0.60 %)	4 (1.05 %)	0 (0.00 %)	11 (1.26 %)	0 (0.00%)	5 (1.21 %)
	OR	1.00	20.08	0.71	0.71	0.84	NA	1.16	NA	1.37
	95 CI	Reference	(2.52-160.08)	(0.10-5.26)	(0.10-5.34)	(0.29-2.38)	NA	(0.61-2.21)	NA	(0.55-3.40)
Musculo skeletal system	n,%	335 (3.68 %)	1 (16.67 %)	11 (6.71 %)	8 (4.82 %)	29 (7.63 %)	5 (4.03 %)	35 (4.00 %)	4 (2.53 %)	15 (3.64 %)
	OR	1.00	4.84	1.89	1.28	1.52	0.83	1.01	0.53	0.94
	95 CI	Reference	(0.54-43.42)	(1.00-3.55)	(0.62-2.62)	(1.04-2.23)	(0.33-2.07)	(0.70-1.44)	(0.19-1.43)	(0.56-1.60)
Cardiac malformations	n,%	192 (2.11 %)	0 (0.00 %)	8 (4.88 %)	1 (0.60 %)	15 (3.95 %)	3 (2.42 %)	24 (2.75 %)	2 (1.27 %)	10 (2.43 %)
	OR	1.00	NA	2.40	0.28	1.59	1.00	1.28	0.49	1.11
	95 CI	Reference	NA	(1.17-4.93)	(0.04--2.06)	(0.93-2.73)	(0.32-3.10)	(0.83-1.96)	(0.12-2.02)	(0.58-2.12)

eTable 6 continued										
Ventricular/atrial septal defect	n,%	150 (1.65 %)	0 (0.00%)	8 (4.88 %)	1 (0.60 %)	13 (3.42 %)	1 (0.81 %)	16 (1.83 %)	1 (0.63 %)	8 (1.94 %)
	OR	1.00	NA	3.09	0.38	1.76	0.43	1.07	0.32	1.16
	95 CI	Referen-ce	NA	(1.50-6.37)	(0.05--267)	(0.99-3.14)	(0.06-2.92)	(0.64-1.81)	(0.04-2.30)	(0.56-2.39)
Craniosynostosis	n,%	41 (0.45%)	1 (16.67%)	0 (0.00 %)	1 (0.60 %)	3 (0.79%)	1 (0.81 %)	2 (0.23 %)	0 (0.00 %)	3 (0.73 %)
	OR	1.00	44.46	NA	1.25	1.27	1.26	0.46	NA	1.47
	95 CI	Referen-ce	(4.83-409.69)	NA	(0.17-9.12)	(0.39-4.14)	(0.17-9.09)	(0.11-1.88)	NA	(0.45-4.84)
Cleft palate	n,%	13 (0.14 %)	0 (0.00 %)	0 (0.00 %)	1 (0.60 %)	2 (0.53 %)	0 (0.00 %)	1 (0.11 %)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
	OR	1.00	NA	NA	4.80	3.51	NA	0.85	NA	NA
	95 CI	Referen-ce	NA	NA	(0.62-37.14)	(0.78-15.89)	NA	(0.11-6.60)	NA	NA

Note: CI, confidence interval; OR, odds ratio; ** individual antibiotics : cephalexin, moxifloxacin, ofloxacin, clindamycin, doxycycline, minocycline, erythromycin, metronidazole nitrofurantoin and penicillin class ,⁺Adjusted for the following variables: maternal age on the 1DG, maternal marital status (living alone or cohabiting), receipt of social assistance during pregnancy, calendar year of delivery , Infant gender, education level in years (≤ 12 or > 12), and area of residence on the 1DG (urban or rural); maternal chronic co-morbidities assessed using physician-based diagnoses or filled prescriptions of related medications in the year before and during the first trimester of pregnancy (chronic hypertension, depression, diabetes mellitus , asthma, epilepsy, polyarthritis rheumatoid and systemic lupus erythematosus, thyroid disorders) endometriosis and maternal infections (urinary tract infection, respiratory tract infection, bacterial vaginosis, and sexually transmitted diseases)assessed using physician-based diagnoses in the year before and during the first trimester of pregnancy; Use of healthcare services in the year before pregnancy;

Significant prevalence OR were bolded Erase

References

(42). Greenland S, Pearl J, Robins JM. Causal diagrams for epidemiologic research. *Epidemiology (Cambridge, Mass)* 1999;10:37-48

Annexe Quatrième étude: 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.

Additional file 1: PRISMA checklist.

Section/topic	#	Checklist item	Reported on page #
TITLE			
Title	1	Identify the report as a systematic review, meta-analysis, or both.	1
ABSTRACT			
Structured summary	2	Provide a structured summary including, as applicable: background; objectives; data sources; study eligibility criteria, participants, and interventions; study appraisal and synthesis methods; results; limitations; conclusions and implications of key findings; systematic review registration number.	2
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of what is already known.	4-5
Objectives	4	Provide an explicit statement of questions being addressed with reference to participants, interventions, comparisons, outcomes, and study design (PICOS).	5
METHODS			
Protocol and registration	5	Indicate if a review protocol exists, if and where it can be accessed (e.g., Web address), and, if available, provide registration information including registration number.	NA
Eligibility criteria	6	Specify study characteristics (e.g., PICOS, length of follow-up) and report characteristics (e.g., years considered, language, publication status) used as criteria for eligibility, giving rationale.	6-7
Information sources	7	Describe all information sources (e.g., databases with dates of coverage, contact with study authors to identify additional studies) in the search and date last searched.	6
Search	8	Present full electronic search strategy for at least one database, including any limits used, such that it could be repeated.	6 and Additional file 2

Study selection	9	State the process for selecting studies (i.e., screening, eligibility, included in systematic review, and, if applicable, included in the meta-analysis).	6-7
Data collection process	10	Describe method of data extraction from reports (e.g., piloted forms, independently, in duplicate) and any processes for obtaining and confirming data from investigators.	7-8
Data items	11	List and define all variables for which data were sought (e.g., PICOS, funding sources) and any assumptions and simplifications made.	6-7
Risk of bias in individual studies	12	Describe methods used for assessing risk of bias of individual studies (including specification of whether this was done at the study or outcome level), and how this information is to be used in any data synthesis.	8-9
Summary measures	13	State the principal summary measures (e.g., risk ratio, difference in means).	9
Synthesis of results	14	Describe the methods of handling data and combining results of studies, if done, including measures of consistency (e.g., I^2) for each meta-analysis.	9-10
Section/topic	#	Checklist item	Reported on page #
Risk of bias across studies	15	Specify any assessment of risk of bias that may affect the cumulative evidence (e.g., publication bias, selective reporting within studies).	10
Additional analyses	16	Describe methods of additional analyses (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression), if done, indicating which were pre-specified.	10
RESULTS			
Study selection	17	Give numbers of studies screened, assessed for eligibility, and included in the review, with reasons for exclusions at each stage, ideally with a flow diagram.	10
Study characteristics	18	For each study, present characteristics for which data were extracted (e.g., study size, PICOS, follow-up period) and provide the citations.	11
Risk of bias within studies	19	Present data on risk of bias of each study and, if available, any outcome level assessment (see item 12).	12 and additional file 4
Results of individual studies	20	For all outcomes considered (benefits or harms), present, for each study: (a) simple summary data for each intervention group (b) effect estimates and confidence intervals, ideally with a forest plot.	12-15
Synthesis of results	21	Present results of each meta-analysis done, including confidence intervals and measures of consistency.	12-15
Risk of bias across studies	22	Present results of any assessment of risk of bias across studies (see Item 15).	12-15

Additional analysis	23	Give results of additional analyses, if done (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression [see Item 16]).	12-15
DISCUSSION			
Summary of evidence	24	Summarize the main findings including the strength of evidence for each main outcome; consider their relevance to key groups (e.g., healthcare providers, users, and policy makers).	15-17
Limitations	25	Discuss limitations at study and outcome level (e.g., risk of bias), and at review-level (e.g., incomplete retrieval of identified research, reporting bias).	18-20
Conclusions	26	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence, and implications for future research.	20-21
FUNDING			
Funding	27	Describe sources of funding for the systematic review and other support (e.g., supply of data); role of funders for the systematic review.	22

From: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(6): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097

Additional file 2: Search strategy, PubMed.

Search strategy: PubMed

("malaria"[MeSH Terms] OR "malaria"[All Fields]) AND ("infant, low birth weight"[MeSH Terms] OR ("infant"[All Fields] AND "low"[All Fields] AND "birth"[All Fields] AND "weight"[All Fields]) OR "low birth weight infant"[All Fields] OR ("low"[All Fields] AND "birth"[All Fields] AND "weight"[All Fields]) OR "low birth weight"[All Fields])

Additional file 3: A summary of included studies.

Authors and publication year	Location Study period	Study design	N total	Comparison groups	Adjusted for:	Risk of LBW		RR	95 % CI	Comments
						Exposed group	Control group			
Greenwood et al, 1989[52]	Gambia 1989	RCTs	1049	Weekly P+DA VS placebo	NA	8/172(4.6 %)	15/149(10 %)	0.46 ^a	0.20-1.06	MT= Mesoendemic * DR= not reported DOR, No (%) = 319 /1049(30.4 %)
Cot et al, 1992[38]	Burkina-Faso 1987-1988	RCTs	1464	Weekly CQ vs no use of CQ	Stratification by gravidity	97/595(16.3%)	91/554(16.4 %)	0.99 ^a	0.76-1.29	MT=hyperendemic ** DR= not reported
					G1	NA	NA	0.88 ^a	1.21-0.64	DOR, No (%) = 315/1464 (21.5 %)
Nosten et al, 1994[46]	Thailand 1987-1990	RCTs	339	MQ vs placebo	NA	24/146(16 %)	17/144(12 %)	1.39 ^a	0.78-2.48	MT= hypoendemic *** DR= not reported DOR, No (%) = 28/339 (8.2 %)
Schultz et al, 1994[50]	Malawi 1992	RCTs	357	IPT SP vs weekly CQ	NA	12/71(17 %)	10/38 (27 %)	0.64 ^a	0.31-1.35	MT= holoendemic **** DR=CQ=80 % SP= not reported DOR, No (%) = 61/357

Risk of LBW										
Authors and publication year	Location Study period	Study design	N total	Comparison groups	Adjusted for:	RR		95 % CI	Comments	
						Exposed group	Control group			
Cot et al, 1995[48]	Cameroon 1991-1993	RCTs	266 primigravidae	Weekly CQ vs no CQ	NA	6/57(10.5 %)	18/65(27.7 %)	0.38 ^a	0.16-0.89	MT= holoendemic **** DR= 10 % DOR, No (%) = 57/266 (21.4 %)
Parise et al, 1998[45]	Kenya 1994-1996	RCTs	577	Monthly SP vs IPT SP	NA	5/85(5.7 %)	5/99(5.1 %)	1.16 ^a	0.35-3.89	MT= holoendemic **** DR= not reported DOR, No (%) = 175/577 (30.3 %)
Ndyomugyen et al, 2000[42]	Uganda 1996-1998	RCTs	860 primigravidae	Weekly CQ vs placebo	NA	7/166 (4.2 %)	15/169(8.9 %)	0.46 ^a	0.19-1.11	MT= hyperendemic ** DR= 18 % DOR, No (%) = 268/860 (31.1 %)
Challis et al, 2004[41]	Mozambique 2001-2002	RCTs	600 primigravidae	IPT SP vs no IPT SP	NA	19/200(9.5 %)	27/203(13.3 %)	0.71 ^b	0.41-1.24	MT= holoendemic **** DR= not reported Pr dhps 540E ≥50 % DOR, No (%) = 309/600 (51.5 %)
Kayentao et al, 2005[33]	Mali 1998-2001	RCTs	1163 primigravidae and secundigravidae	IPT SP vs Weekly CQ Weekly CQ vs IPT CQ	Adjusted for risk factor: being primigravidae , having short stature, and female sex of	86/354(24.3%)	114/365(31 %)	0.78 ^b	0.61-0.99	MT=hyperendemic ** DR= CQ (15 %) SP (5 %) DOR, No (%) = 53/1163 (4.5 %)
						114/365(31%)	116/343 (33.8%)	0.92 ^b	0.75-1.14	

Risk of LBW										
Authors and publication year	Location Study period	Study design	N total	Comparison groups	Adjusted for:	Risk of LBW		RR	95 % CI	Comments
						Exposed group	Control group			
Filler et al, 2006[43]	Malawi 2002-2005	RCTs	698 primigravidae and secundigravidae	Monthly SP vs IPT SP	NA	23/216(10.6 %)	29/216(13.4 %)	0.79 ^b	0.43-1.46	MT= holoendemic **** DR= 24 % DOR, No (%) = 143/698 (20.4 %)
Mbaye et al, 2006[32]	Gambia 2002-2004	RCTs	2688 multigravidae	IPT SP vs placebo	NA	51/931(5.4 %)	63/917(6.8 %)	0.80 ^b	0.56-1.14	MT= hyperendemic** DR= not reported DOR, No (%) = 459/2688 (17 %)
Diallo et al, 2007[36]	Mali 2003-2004	RCTs	301	IPT SP vs CQ	NA	13/131(9.9 %)	31/132 (23.4 %)	0.42 ^a	0.23-0.77	Not reported DOR, No (%) = 32/301 (10.6 %)
Tukur et al, 2007[51]	Nigeria 2002	RCTs	500	IPT SP vs CQ+P	NA	6/174(3.4 %)	8/180(4.4 %)	0.75 ^a	0.26-2.10	MT= holoendemic **** DR=not reported DOR, No (%) = 146/500
Clerk et al, 2008[39]	Ghana 2004-2007	RCTs	3643	IPT SP vs AQ IPT SP vs AQ SP	Adjusted for gravity, maternal weight, and place of delivery	68/286(23.8 %)	52/270(19.3%)	1.20 ^a	0.84-1.72	MT=hyperendemic** DR=AQ = 9.3 %SP = 10.3 % DOR, No (%) = 142/3643 (3.8 %)

Authors and publication year	Location Study period	Study design	N total	Comparison groups	Adjusted for:	Risk of LBW		RR	95 % CI	Comments
						Exposed group	Control group			
Gies et al, 2008[34]	Burkina –Faso 2004-2006	RCTs	1844 primigravidae and secundigravidae	IPT SP vs Weekly CQ	Adjustment with for parity, season, sex of the baby, distance, and bed net ownership	128/687(18·6%)	132/593(22·3%)	0·80 ^a	0·46-1·39	MT=hyper endemic** DR= CQ (18 %) SP (8·2 %) DOR, No (%) = 299/1844(16.2 %)
Menendez et al, 2008[53]	Mozambique 2003-2005	RCTs	1030	IPT+ITN vs Placebo+ITN	Adjusted by gravity	38/327(11.6%)	34/313(10.8)	0.93 ^b	0.60-1.45	MT= holoendemic *** DR=13% Pr dhps 540E ≥50 % DOR, No (%) = 16/1030(1.5 %)
Briand et al, 2009[40]	Benin 2005-2008	RCTs	1609	IPT SP vs IPT MQ	Stratification by gravity G1-G2 G3	72/730(9·8 %)	59/735(8 %)	1·23 ^{b*}	0·88-1·69	MT= holoendemic **** DR= MQ= 2.5 % SP= 50 % DOR, No (%) = 79/1609(4.9 %)

Authors and publication year	Location Study period	Study design	N total	Comparison groups	Adjusted for:	Risk of LBW		RR	95 % CI	Comments
						Exposed group	Control group			
Tiono et al, 2009[47]	Burkina-Faso 2008-2009	RCTs	648	IPT SP vs weekly CQ	Adjusted	16/141(11.4%)	33/137(23.9%)	0.47 ^b	0.27-0.82	MT= hyperendemic ** DR= CQ =46.7 % SP= 12.7 %
				Weekly CQ vs IPT CQ	Adjusted	33/137(23.9%)	23/145(15.6%)	1.52 ^b	0.94-2.45	
Gies et al, 2009[35]	Burkina-Faso 2004-2006	RCTs	1544 primigravidae and	IPT SP vs. no use of SP	NA	104/812 (24.5 %)	19/52(36.5 %)	0.26 ^a	0.14-0.47	MT= holoendemic **** DR= 8.2 %
Luntamo et al, 2010[18]	Malawi 2003-2006	RCTs	1320	Monthly SP vs IPT SP	Adjusted for no. of previous pregnancies and malaria at enrolment	36/394 (9.1%)	52/402(12.9%)	0.72 ^b	0.49-1.07	MT= holoendemic **** DR= not reported DOR, No (%) = 118/1320(8.9 %)
				AZI SP vs IPT SP		32/406(7.9%)	52/402 (12.9%)	0.64 ^b	0.43-0.97	
Valea et al, 2010[44]	Burkina-Faso 2006-2008	RCTs	1296	Three doses SP vs IPT SP	Adjusted for age category, BMI, malaria infection, malaria season at delivery, supplementation and parity category	66/515(12.8%)	73/519(14.1%)	0.92 ^b	0.69-1.24	MT= hyperendemic ** DR= 82 % DOR, No (%) = 262/1296(20.2 %)
						13/136 (9.6 %)	28/235(11.9 %)	0.84 ^a	0.45-1.54	

Authors and publication year	Location Study period	Study design	N total	Comparison groups	Adjusted for:	Risk of LBW		RR	95 % CI	Comments
						Exposed group	Control group			
Diakite et al, 2011[37]	Mali 2006-2008	RCTs	814	Three doses or more vs two doses of SP	Stratification by gravidity: G1-G2	25/378(6.6 %) 15/151(9.9 %)	48/360(13.3 %) 32/151(21.2 %)	0.50 ^a 0.46 ^a	0.32-0.79 0.26-0.82	MT=hyperendemic ** DR= low DOR, No (%) = 31/814(3.8 %)
Ndyomugenyi et al, 2011[49]	Uganda 1987-1990	RCTs	5775	IPT SP ITN vs placebo ITN	Stratification by G1-G2 ≥ G3	107/1561(6.85 %) 41/609(6.7 %) 64/956(6.7 %)	99/1577(6.28 %) 34/606(5.6 %) 65/929(6.9 %)	1.09 ^b 1.20 ^b 1.05 ^b	0.84-1.42 0.77-1.86 0.75-1.46	MT=mesoendemic*** DR= 18.5 % Pr dhps 540E ≥50 % DOR, No (%) = 549/5775(9.5 %)
Gonzalez et al, 2014[16]	Gabon, Benin, Mozambique and Tanzania 2009-2013	RCTs	4749	IPT SP vs IPT MQ	Adjusted by country	177/1398 (12.7%) 128/1289 (9.9 %)	360/2778(13%) 221/2146(10.3 %)	0.98 ^{b*} 0.97 ^a	0.83-1.16 0.79-1.26	Not reported DOR, No (%) = 573/4749(12 %)
Manyando et al, 2014[17]	Zambia 2009	RCTs	280	IPT SP vs Daily CTX	NA	12/127 (9.4 %)	7/121(5.8 %)	0.62 ^b	0.25-1.52	MT=hypo endemic**** DR =not reported DOR, No (%) = 30/280(10.7 %)

Abbreviations: LBW, low birth weight; RR , risk ratio; CI, confidence interval; MT, malaria transmission; DR, drug résistance; HIV PR, prevalence of human immunodeficiency virus; RCTs, randomized controlled trials; IPT, intermittent preventive treatment ; SP , sulfadoxine –pyrimethamine; CQ, chloroquine; azi, azithromycin ; AQ , amodiaquine; MQ, mefloquine; P+DA , proguanil plus dapsone; G1-G2, first and second pregnancy;G3, third or more than third pregnancy; NA, not available, Pr dhps 540E $\geq 50\%$, trials comparing sulfadoxine-pyrimethamine to no use of antimalarial drugs conducted in countries where the prevalence of the prevalence of the dihydropteroate-synthase 540E mutation exceeds 50 %; WHO, world health organization; *mesoendemic: malaria transmission is seasonal under normal rainfall conditions ; ** hyper endemic: malaria transmission is intense but with periods of no transmission during dry season;***hypoendemic: malaria transmission very intermittent ; **** holoendemic: malaria transmission occurs all year long.

^a : per protocol analysis; ^b: intention to treat analysis, ^{b*}: modified intention to treat analysis

Additional file 4: Risk of bias assessment of each RCT.

Name and year	Random sequence generation	Allocation concealment	Blinding of participants and personnel*	Incomplete outcome data	Selective reporting	Other bias
Mbaye, Gambia³²	+	+	+	-	+	+
Luntamo, Malawi¹⁸	+	+	-	+	+	-
Kayentao, Mali³³	?	-	?	-	+	?
Gies, Burkina-Faso³⁴	-	-	+	-	?	-
Gies, Burkina-Faso³⁵	-	-	+	-	?	-
Diallo, Mali³⁶	+	-	?	?	?	?
Filler, Malawi⁴³	?	?	+	-	?	-
Parise, Kenya⁴⁵	-	-	?	-	?	-
Menendez, Mozambique⁵³	+	+	+	+	+	+
Gonzalez, Gabon, Benin, Mozambique and Tanzania¹⁶	+	+	-	+	+	+
Manyando, Zambia¹⁷	+	+	-	+	+	-
Nosten, Thailand⁴⁶	?	?	+	+	?	-

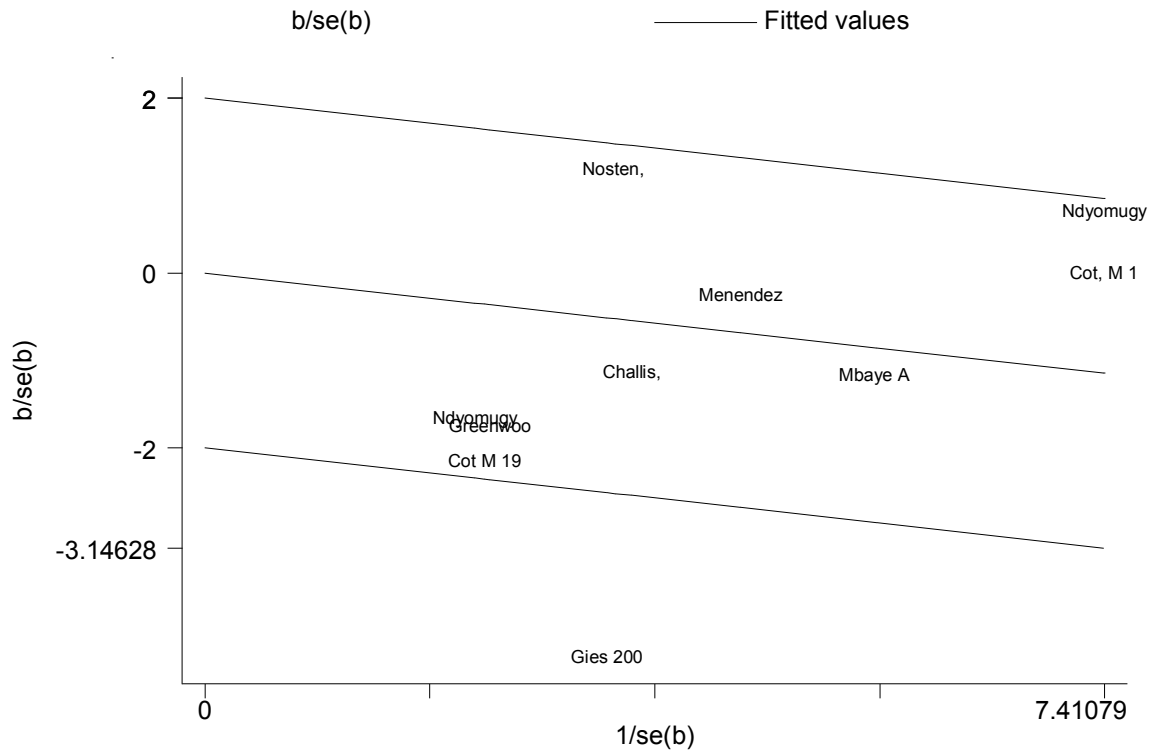
Name and year	Random sequence generation	Allocation concealment	Blinding of participants and personnel*	Incomplete outcome data	Selective reporting	Other bias
Tiono, Burkina-Faso⁴⁷	+	+	-	-	?	-
Cot, Cameroon⁴⁸	-	-	-	-	+	-
Ndyomugenyi, Uganda⁴⁹	+	+	+	+	+	+
Schultz, Malawi⁵⁰	-	-	-	+	+	-
Tukur, Nigeria⁵¹	-	-	-	-	+	-
Greenwood, Gambia⁵²	?	-	-	-	+	-
Valea, Burkina-Faso⁴⁴	+	+	-	-	+	-
Diakite, Mali³⁷	+	+	-	+	+	+
Cot, Burkina-Faso³⁸	-	-	-	-	?	-
Clerk, Ghana³⁹	+	+	-	?	+	+
Briand, Benin⁴⁰	?	+	+	?	+	+
Challis, Mozambique⁴¹	?	?	+	?	?	?
Ndyomugenyi, Uganda⁴²	?	?	+	?	?	?

Note: This table represents risk of bias assessment for each RCTs included in our review.

*This item assessed both performance bias and detection bias.

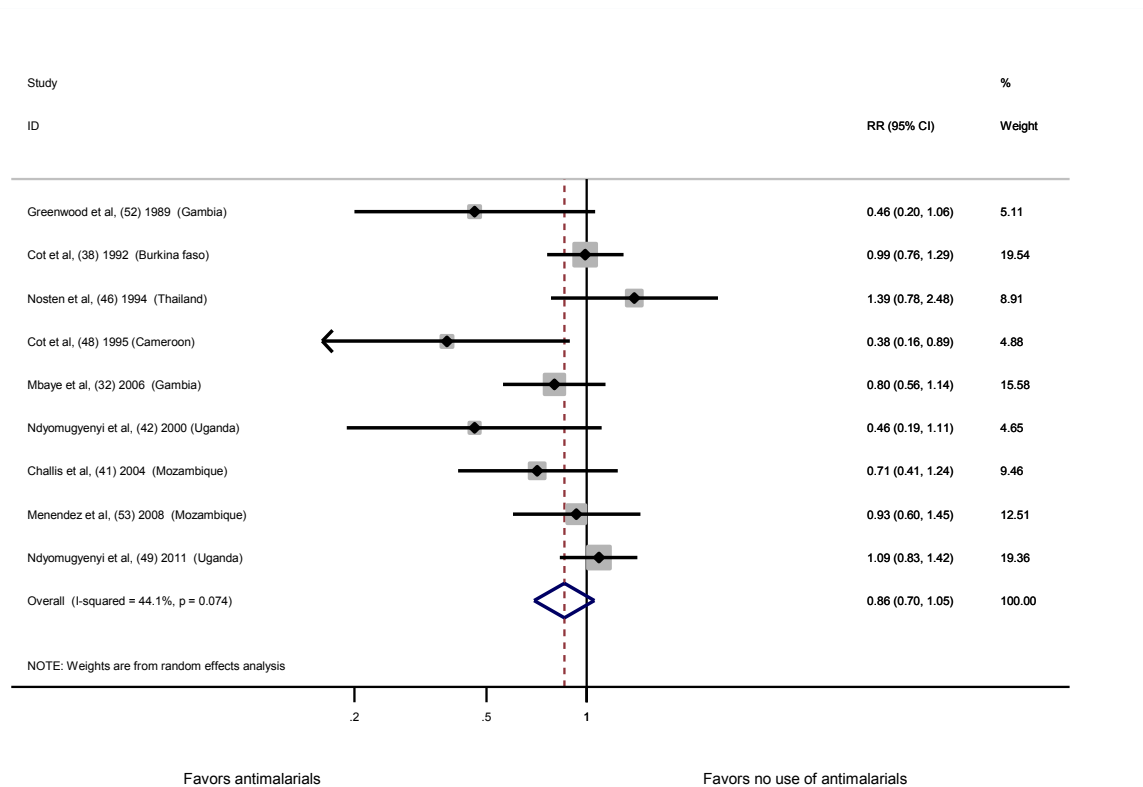
Reference numbers refer to those in the main manuscript.

Figure S1: Galbraith Plot: All combined antimalarial drugs compared to no use of antimalarial drugs and risk of LBW stratified by design



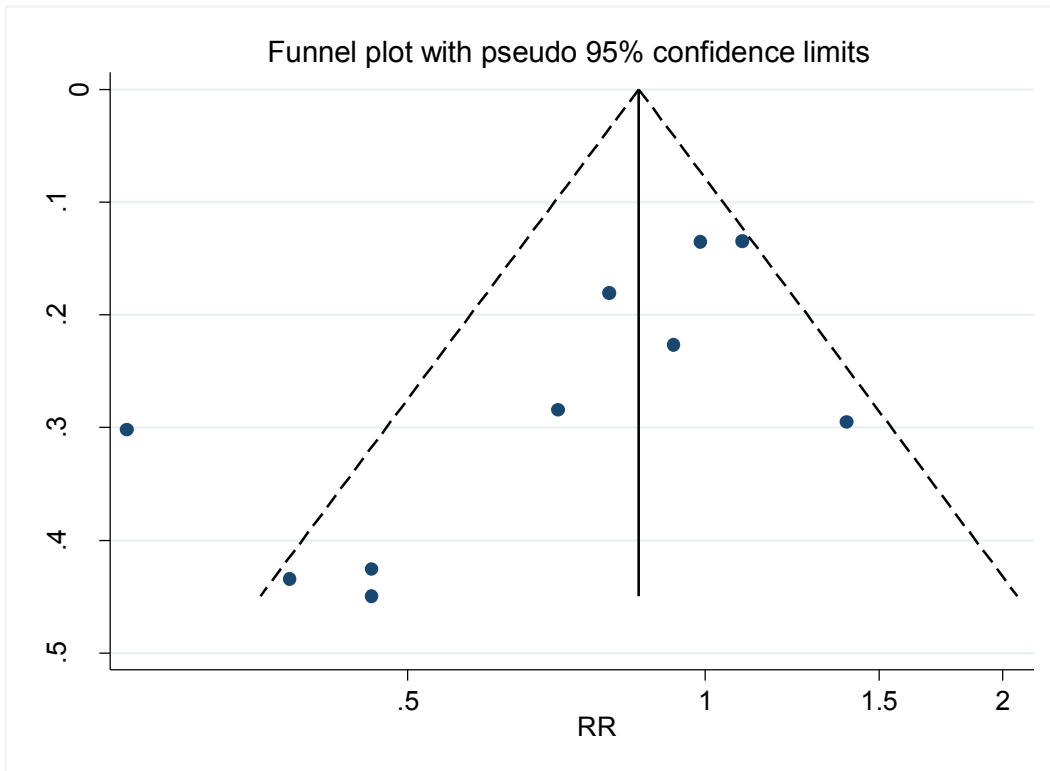
Galbraith plot. The log-risk ratio (b) divided by their standard errors of the 14 studies are plotted against the reciprocal of the standard errors (horizontal axis). Solid lines represent the weighted regression line constrained at 0 with a slope equal to the overall log RR of a fixed effects meta-analysis on our data, and its 95% confidence intervals. The position of the studies in the y-axis indicates their contribution to the Q statistic for heterogeneity. The position of the studies on the x-axis indicates the weight of each study in the meta-analysis

Figure S2: All combined antimalarial drugs compared to no use of antimalarial drugs and risk of LBW after removing outliers identified by Galbreith plot



Note: RR, relative risk; CI, confidence interval. Each study is displayed as a square and horizontal line representing the risk relative together with its confidence interval. The area of the square represents the weight that the study contributes to the meta-analysis. The combined relative risk and its confidence interval are represented by the diamond. P-value after the I-squared represent chi square test for heterogeneity. Der Simonian-Laid used to calculate random effect model.

Figure S3: Funnel plot: All combined antimalarial drugs as compared to no use of antimalarial drugs and risk of LBW.



Egger's test (P-value =0.033) and Begg's test (P-value =0.032)

Figure S4: All combined antimalarial drugs compared to no use of antimalarial drugs and risk of LBW (Trim and fill method)

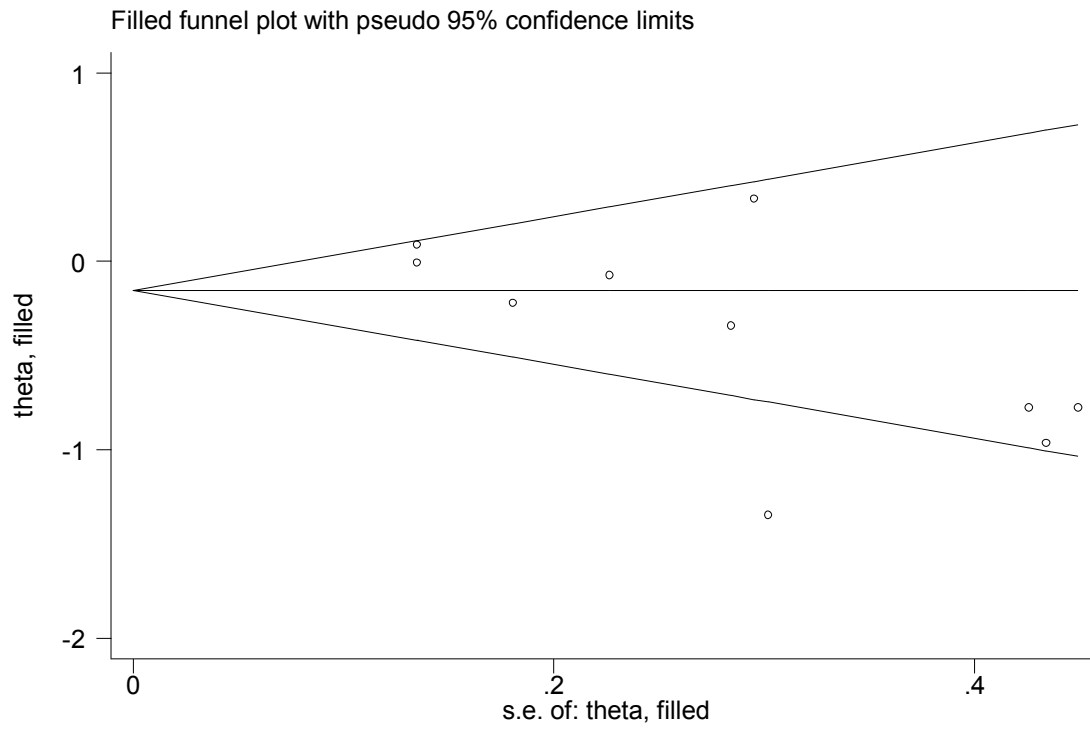


Table 3: All combined antimalarial drugs compared to no use of antimalarial drugs and risk of LBW (Trim and fill method)

Meta-analysis (exponential form)

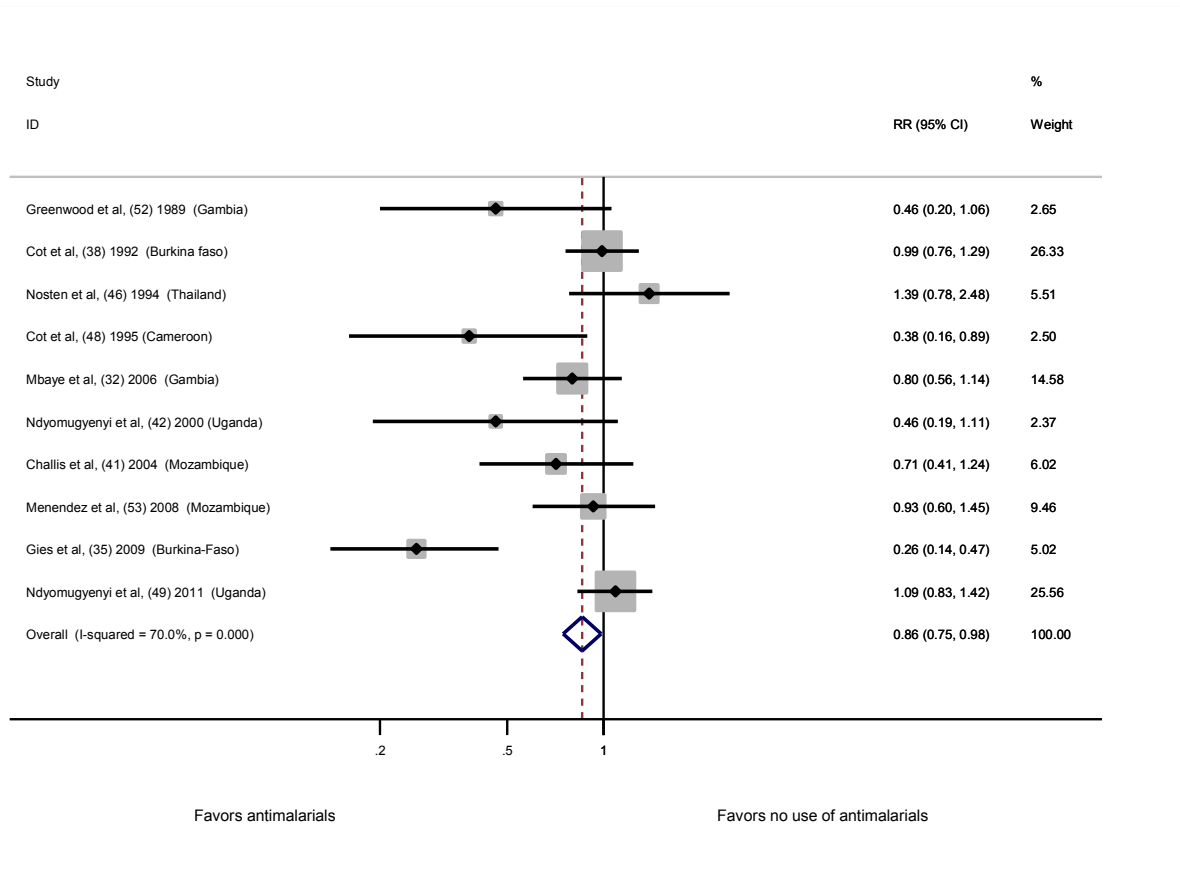
Method	Pooled	95 % CI		Asymptotic		No. of studies
	Est	Lower	Upper	z_value	p_value	
Fixed	0.857	0.748	0.981	-2.244	0.025	10
Random	0.730	0.552	0.964	-2.214	0.027	

Test for heterogeneity: Q= 30.862 on 59 degrees of freedom (p= 0.000)

Moment-based estimate of between studies variance = 0.126

Note: the table showed the pooled estimates of the meta-analysis using fixed and random effect model after adjusting for a potential publication bias.

Figure S5: All combined antimalarial drugs compared to no use of antimalarial drugs and risk of LBW using a fixed effect model.

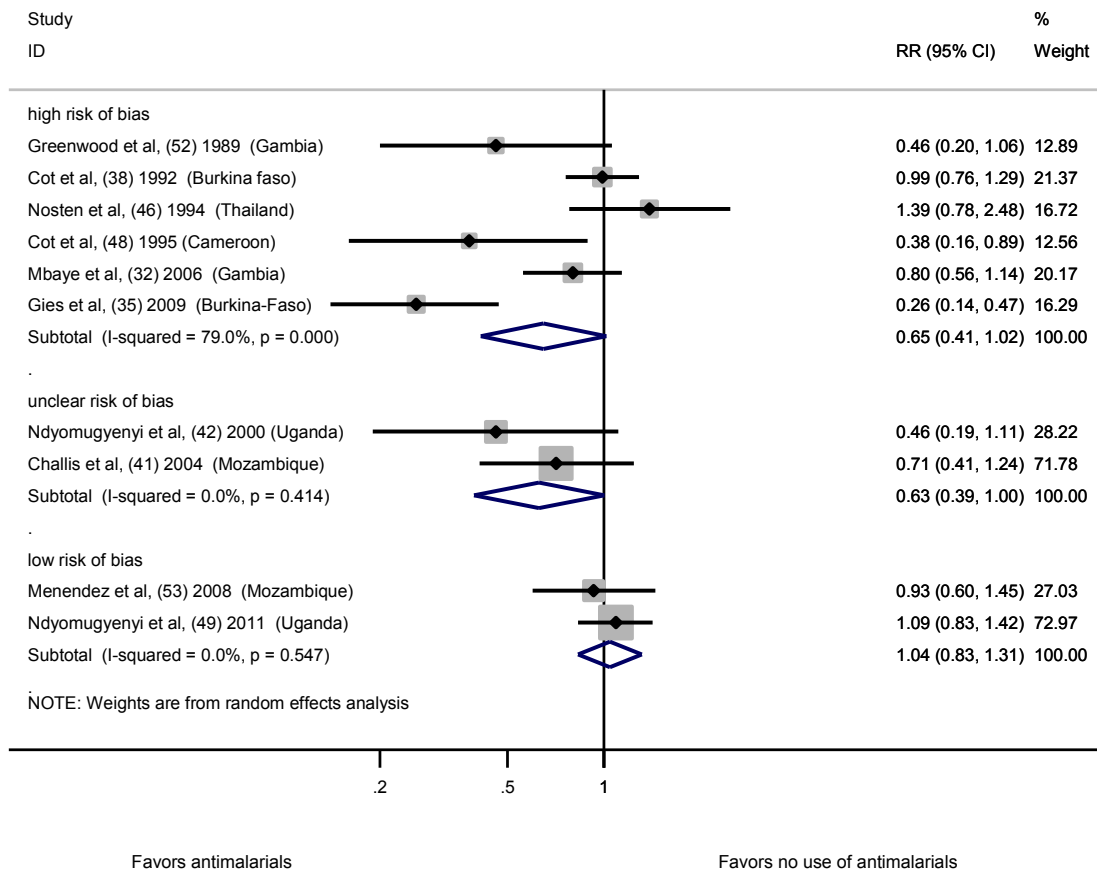


Note: RR, relative risk; CI, confidence interval. Each study is displayed as a square and horizontal line representing the risk relative together with its confidence interval. The area of the square represents the weight that the study contributes to the meta-analysis. The combined relative risk and its confidence interval are represented by the diamond. P-value after the I-squared represent chi square test for heterogeneity. An inverse of variance weight used to calculate fixed effect model.

Table 4: all combined antimalarial drugs as compared to no use of antimalarial drugs and risk of LBW after removing one study at a time from meta-analysis.

Study omitted	Estimate	95 % Confidence Interval	
Gies 2009	.85569656	.69457942	1.0541871
Mbaye A 2006	.70993912	.51352268	.98148251
Cot M 1995	.76628256	.57935971	1.0135137
Cot, M 1992	.68388629	.49018076	.95413876
Greenwood 1989	.75447261	.56634521	1.0050919
Challis, K 2004	.72717935	.53610134	.98636168
Ndyomugenyi R 2011	.67813522	.49357352	.93170995
Ndyomugenyi 2000	.7525664	.56487077	1.0026296
Menendez 2008	.70025367	.51152313	.95861787
Nosten, F. 1994	.68244493	.50951153	.91407371
Combined	.72966743	.5520308	.9644653

Figure S6: All combined antimalarial drugs for malaria prevention during pregnancy compared to no use of antimalarial drug stratified by the risk of bias of studies included in the meta-analysis.



Note: RR, relative risk; CI, confidence interval. Each study is displayed as a square and horizontal line representing the risk relative together with its confidence interval. The area of the square represents the weight that the study contributes to the meta-analysis. The combined relative risk and its confidence interval are represented by the diamond. P-value after the I-squared represent chi square test for heterogeneity. Der Simonian-Laid used to calculate random effect model. Test for subgroup difference between each level of risk of bias (P- value=0.075)

Table 5 : meta-regression analysis comparing the treatment effect estimates of antimalarial drugs on the risk of LBW stratified by Cochrane risk of bias domain

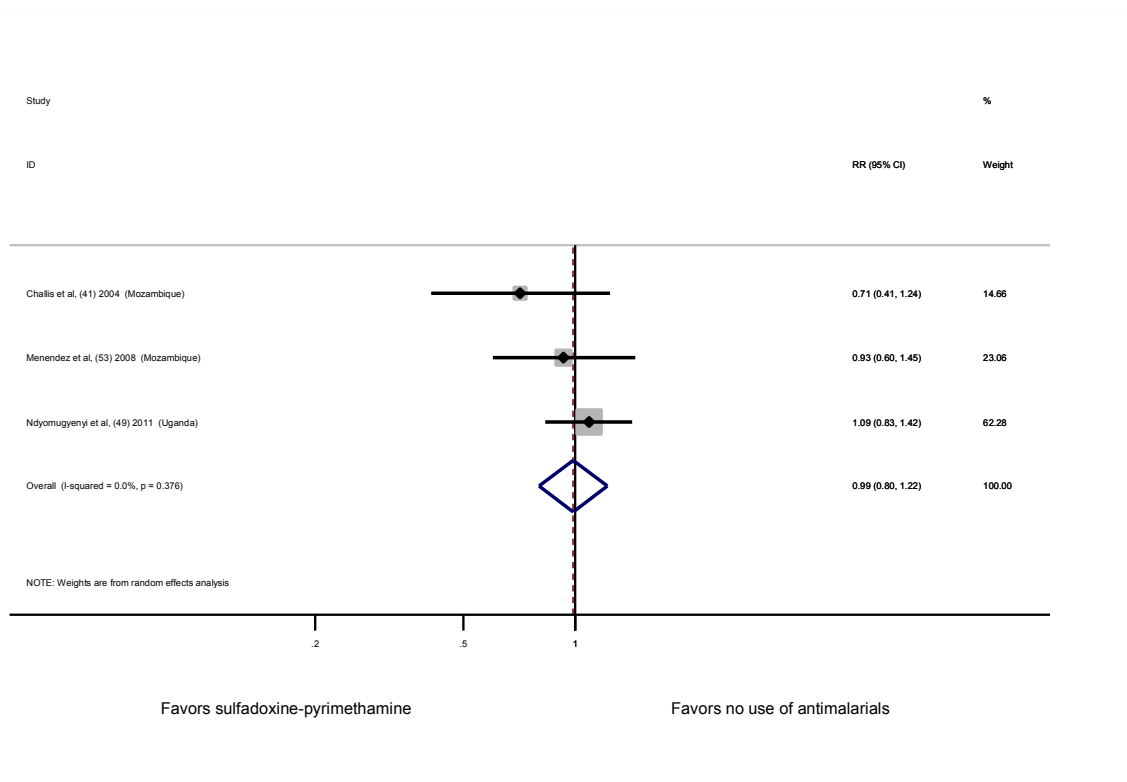
logRR	Coef.	Std. Err.	t	P>t	95 % confidence interval	
r1	-.4433096	.4144449	-1.07	0.320	-1.423316	.5366968
r3	-.5341318	.541839	-0.99	0.357	-1.815377	.7471138
_cons	.0122234	.3495389	0.03	0.973	-.8143048	.8387516

r2: trials with low risk of bias (reference).

r1: trials with high risk of bias.

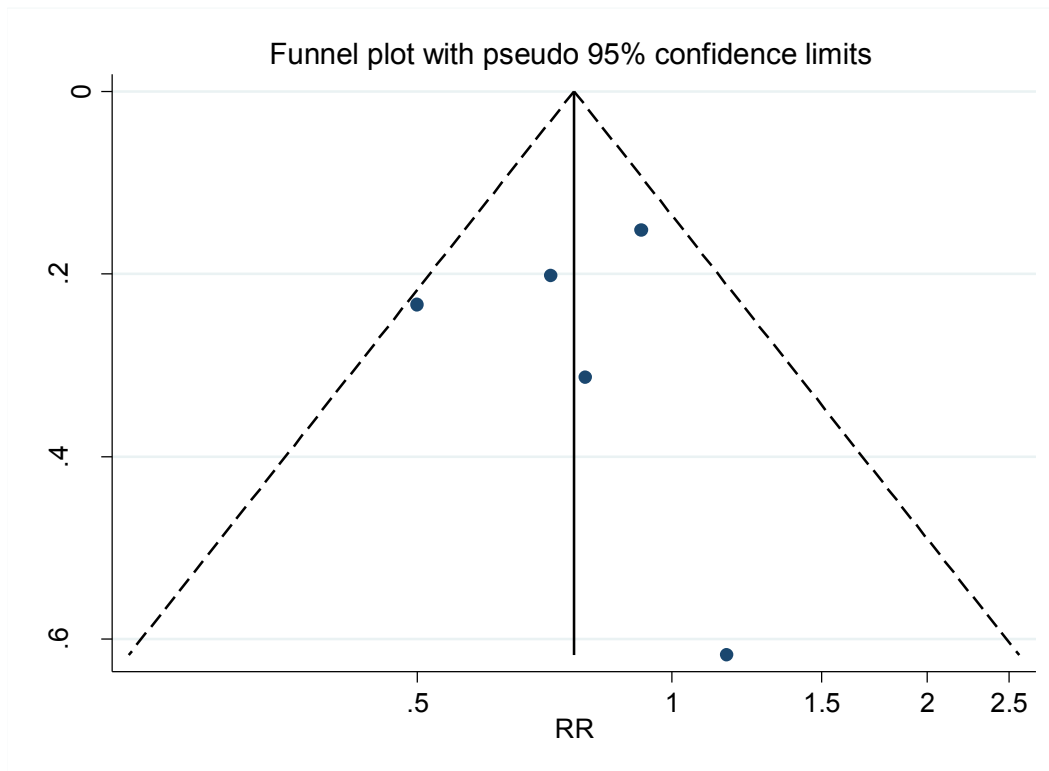
r3: trials with unclear risk of bias

Figure S7: Sulfadoxine-pyrimethamine as compared to no use of antimalarial drugs and the risk of LBW in East Africa



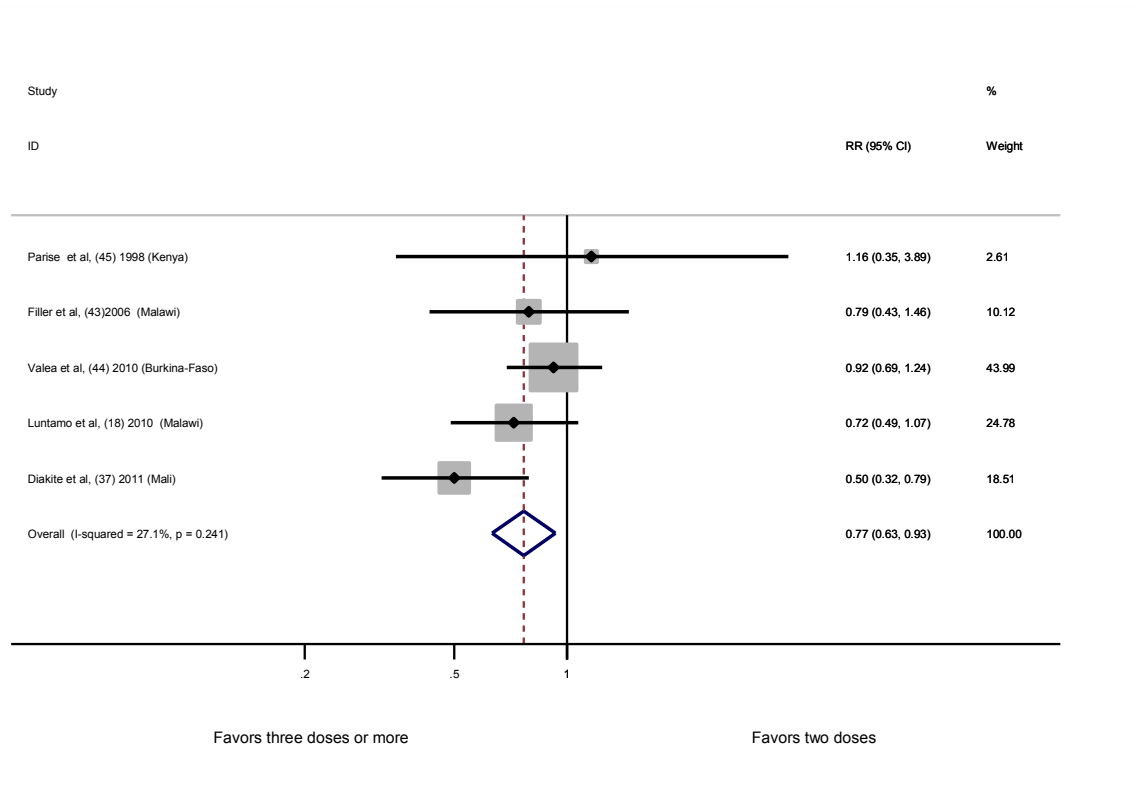
Note: RR, relative risk; CI, confidence interval. Each study is displayed as a square and horizontal line representing the risk relative together with its confidence interval. The area of the square represents the weight that the study contributes to the meta-analysis. The combined relative risk and its confidence interval are represented by the diamond. P-value after the I-squared represent chi square test for heterogeneity. Der Simonian-Laid used to calculate random effect model.

Figure S8: **Funnel plot: three doses or more compared to two doses of sulfadoxine-pyrimethamine and risk of LBW.**



Egger's test (P-value = 0.901) and Begg's test (P-value=1.000)

Figure S9: three doses or more compared to two doses of sulfadoxine-pyrimethamine and risk of LBW using a fixed effect model.

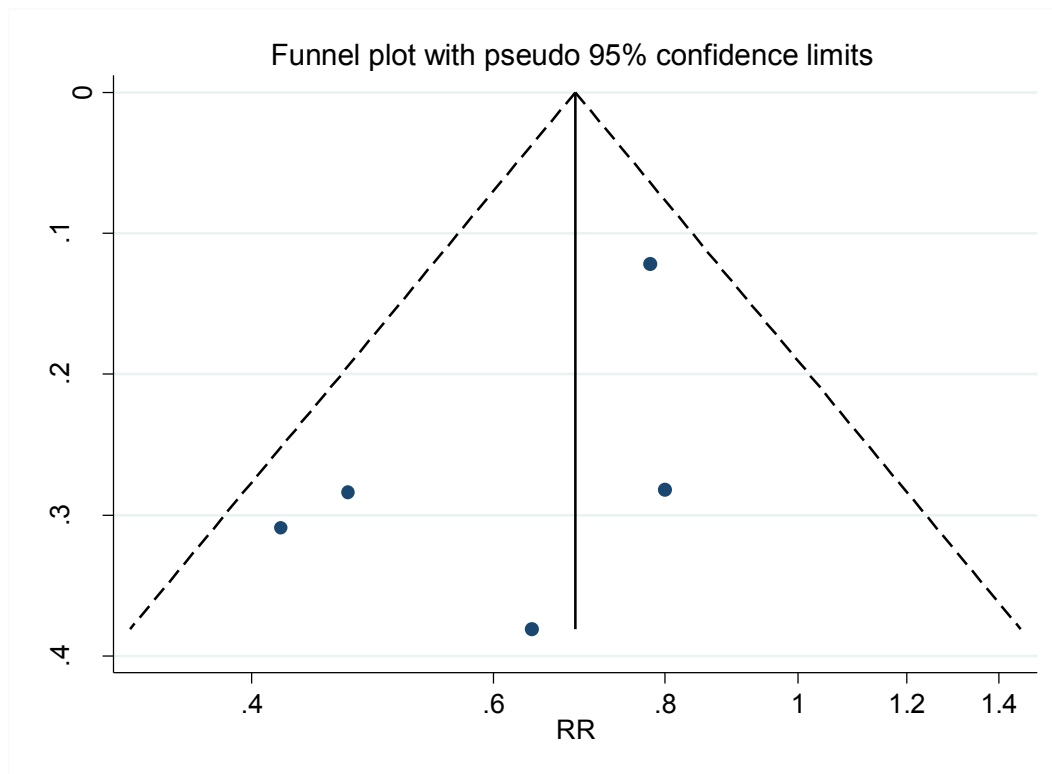


Note: RR, relative risk; CI, confidence interval. Each study is displayed as a square and horizontal line representing the risk relative together with its confidence interval. The area of the square represents the weight that the study contributes to the meta-analysis. The combined relative risk and its confidence interval are represented by the diamond. P-value after the I-squared represent chi square test for heterogeneity. An inverse of variance weight used to calculate fixed effect model.

Table 6: three doses or more compared to two doses of sulfadoxine-pyrimethamine and risk of LBW after removing one study at a time from meta-analysis.

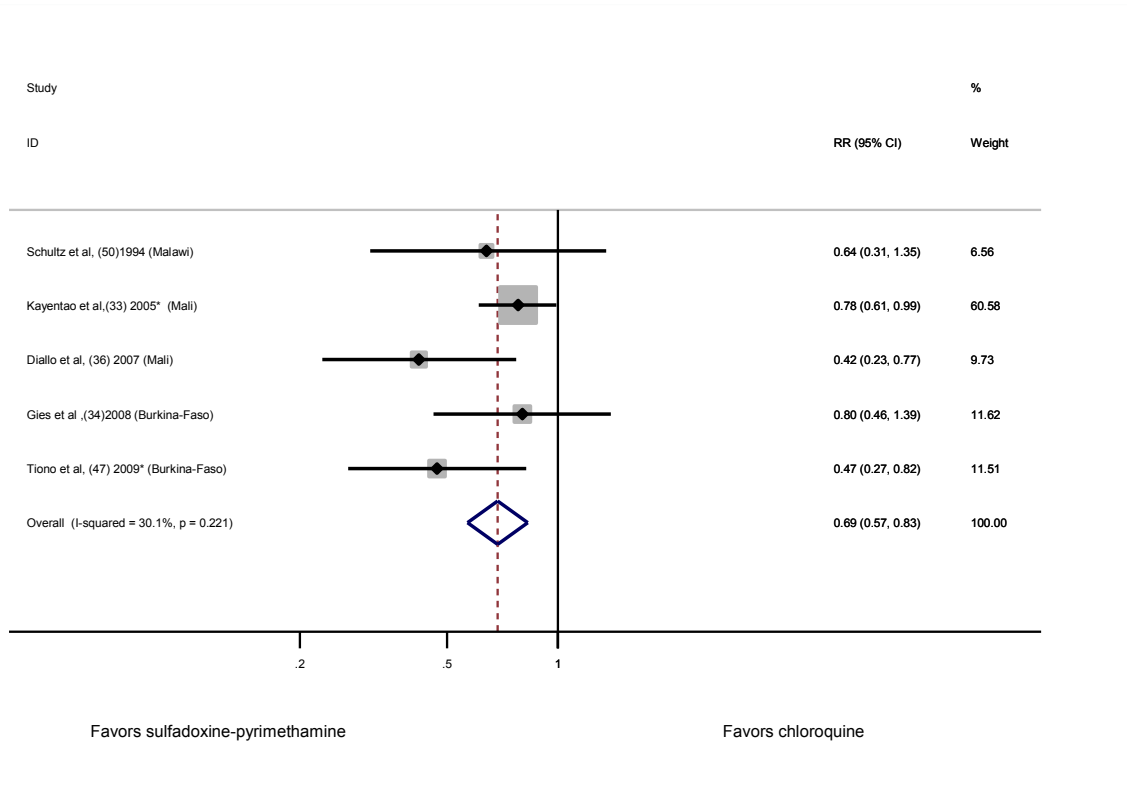
Study omitted	Estimate	[95 % Conf. Interval]	
Diakite et al, (38) 2011 (Mali)	0.84388584	0.67819571	1.0500557
Valea et al, (45) 2010 (Burkina-Faso)	0.66408503	0.51064128	0.86363751
Luntamo et al, (18) 2010 (Malawi)	0.75625843	0.53440881	1.0702046
Filler et al, (44)2006 (Malawi)	0.74028546	0.54439151	1.0066699
Parise et al, (46) 1998 (Kenya)	0.7346282	0.56228274	0.95979935
Combined	0.75187698	0.58922023	0.95943583

Figure S10: Funnel Plot; Sulfadoxine-pyrimethamine compared to chloroquine and risk of LBW



Egger's test (P-value = 0.211) and Begg's test (P-value=0.221)

Figure S11: Sulfadoxine-pyrimethamine compared to chloroquine and risk of LBW using a fixed effect model.



Note: RR, relative risk; CI, confidence interval. Each study is displayed as a square and horizontal line representing the risk relative together with its confidence interval. The area of the square represents the weight that the study contributes to the meta-analysis. The combined relative risk and its confidence interval are represented by the diamond. P-value after the I-squared represent chi square test for heterogeneity. An inverse of variance weight used to calculate fixed effect model. . * Risk relative has been calculated with Mantel-Haenszel method instead of using Odd ratio (OR) provided in the pap

Annexe cinquième étude: Methodological quality of antimalarial randomized controlled trials during pregnancy and its impact on the risk of low birth weight.

Figure S1a All combined antimalarial drugs as compared to no use of antimalarial drugs and risk of LBW stratified by sequence generation of randomization

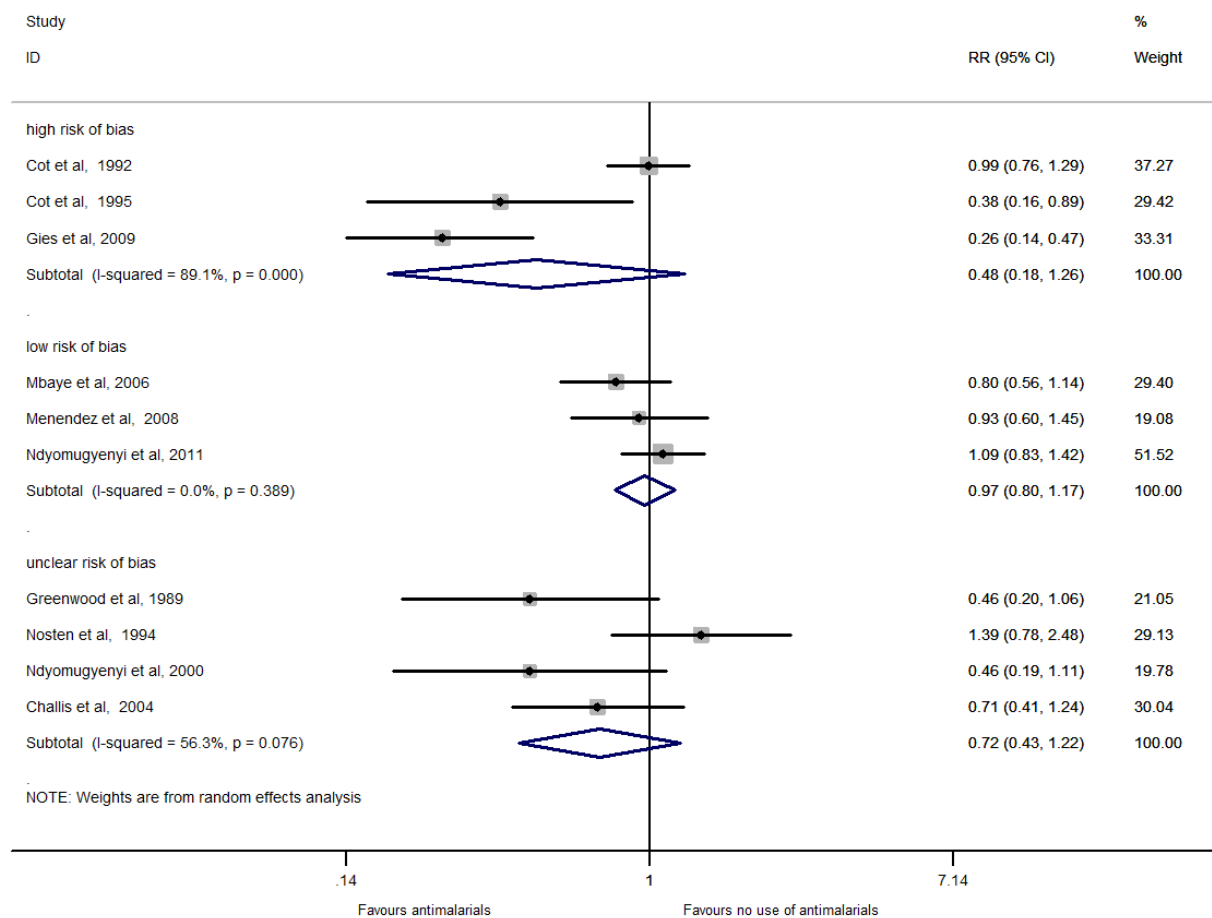


Figure S1b All combined antimalarial drugs as compared to no use of antimalarial drugs and risk of LBW stratified by allocation concealment

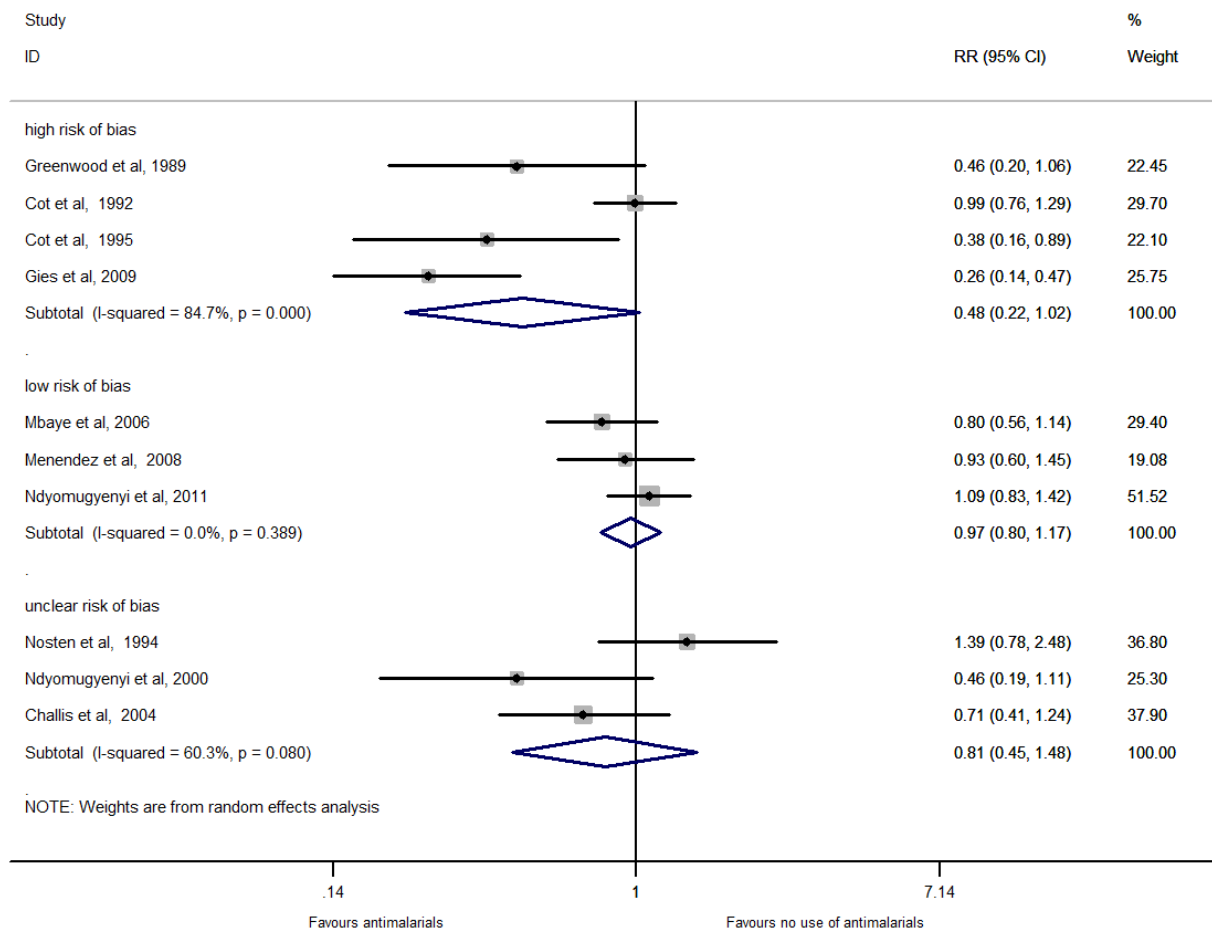


Figure S1c All combined antimalarial drugs as compared to no use of antimalarial drugs and risk of LBW stratified by blinding

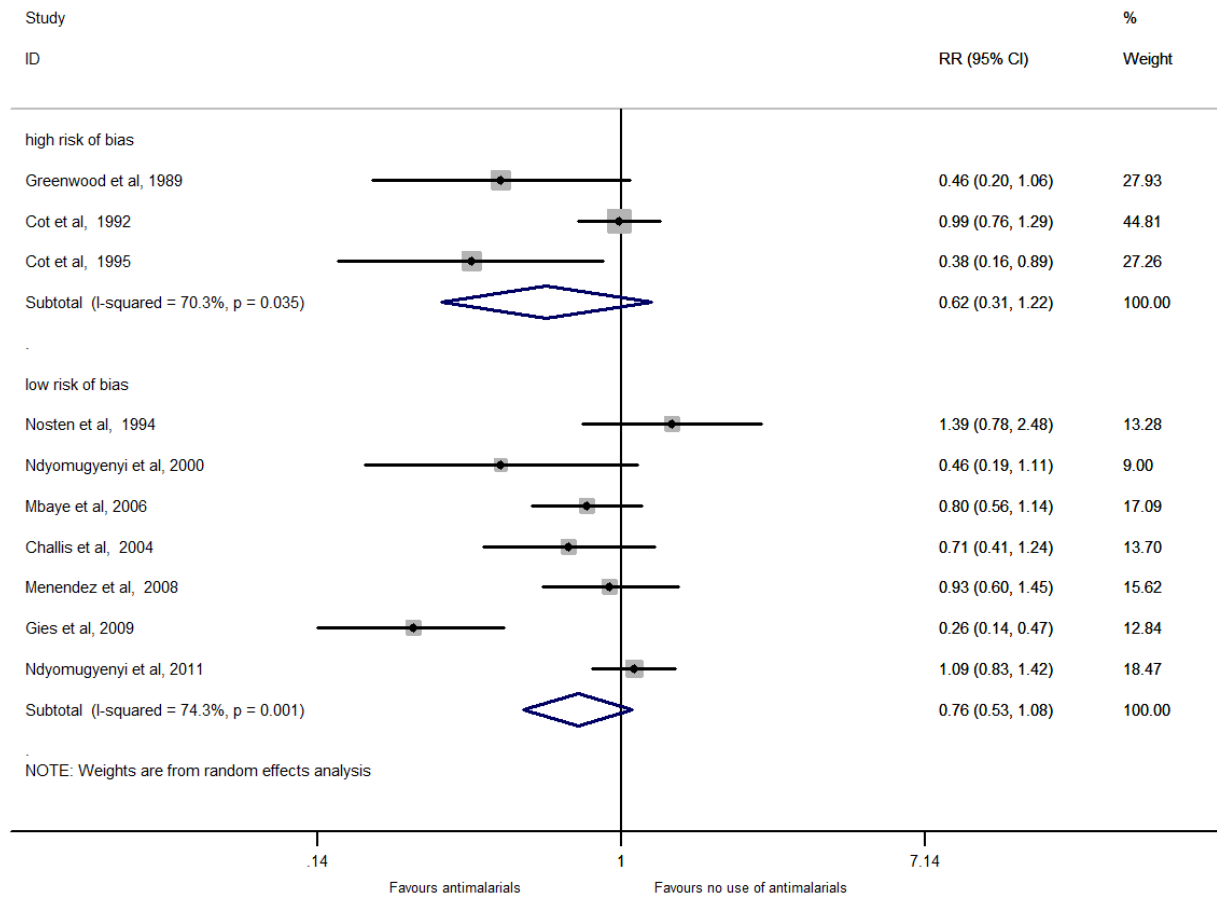


Figure S1d All combined antimalarial drugs as compared to no use of antimalarial drugs and risk of LBW stratified by incomplete outcome addressed

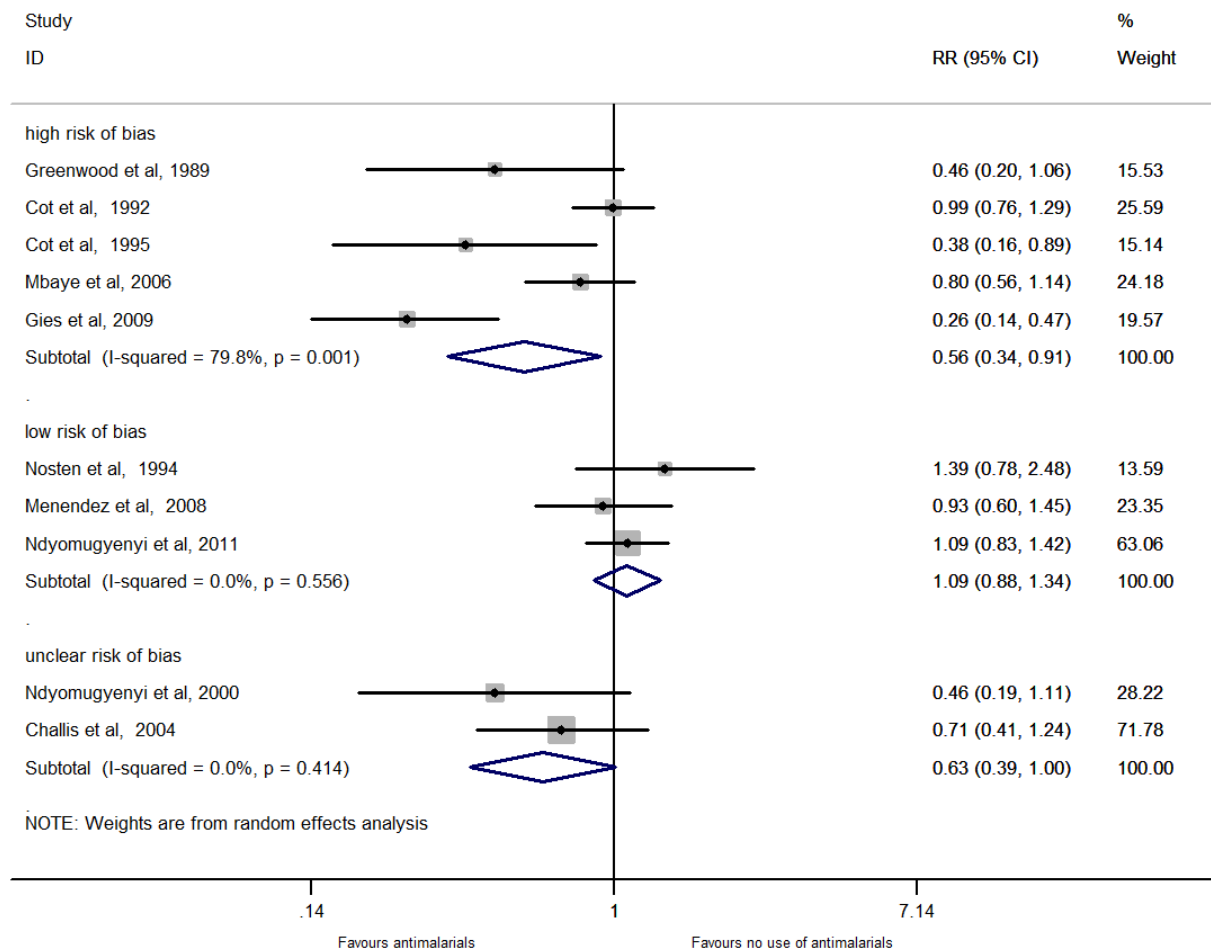


Figure S1e All combined antimalarial drugs as compared to no use of antimalarial drugs and risk of LBW stratified by free of selective reporting domain

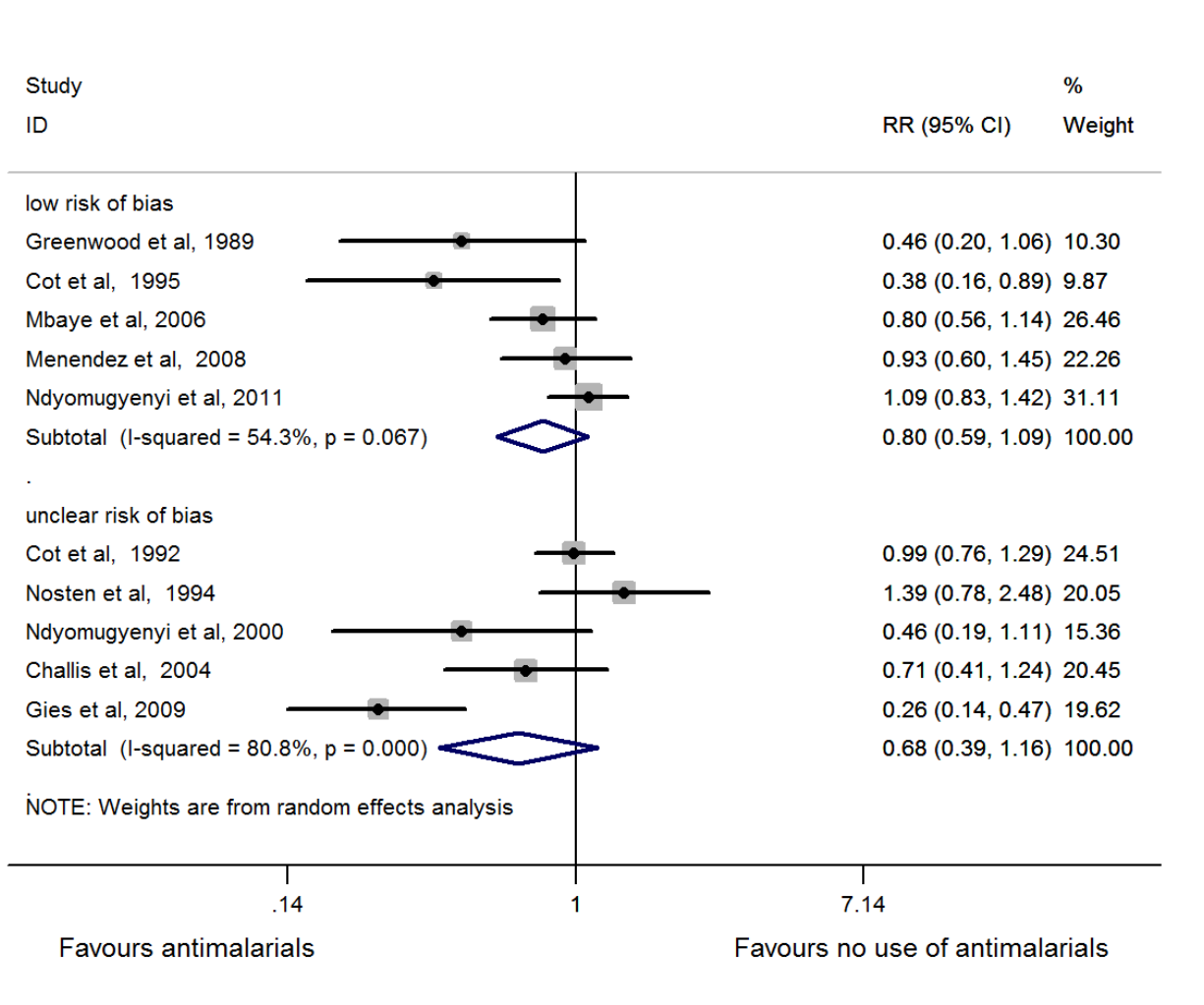
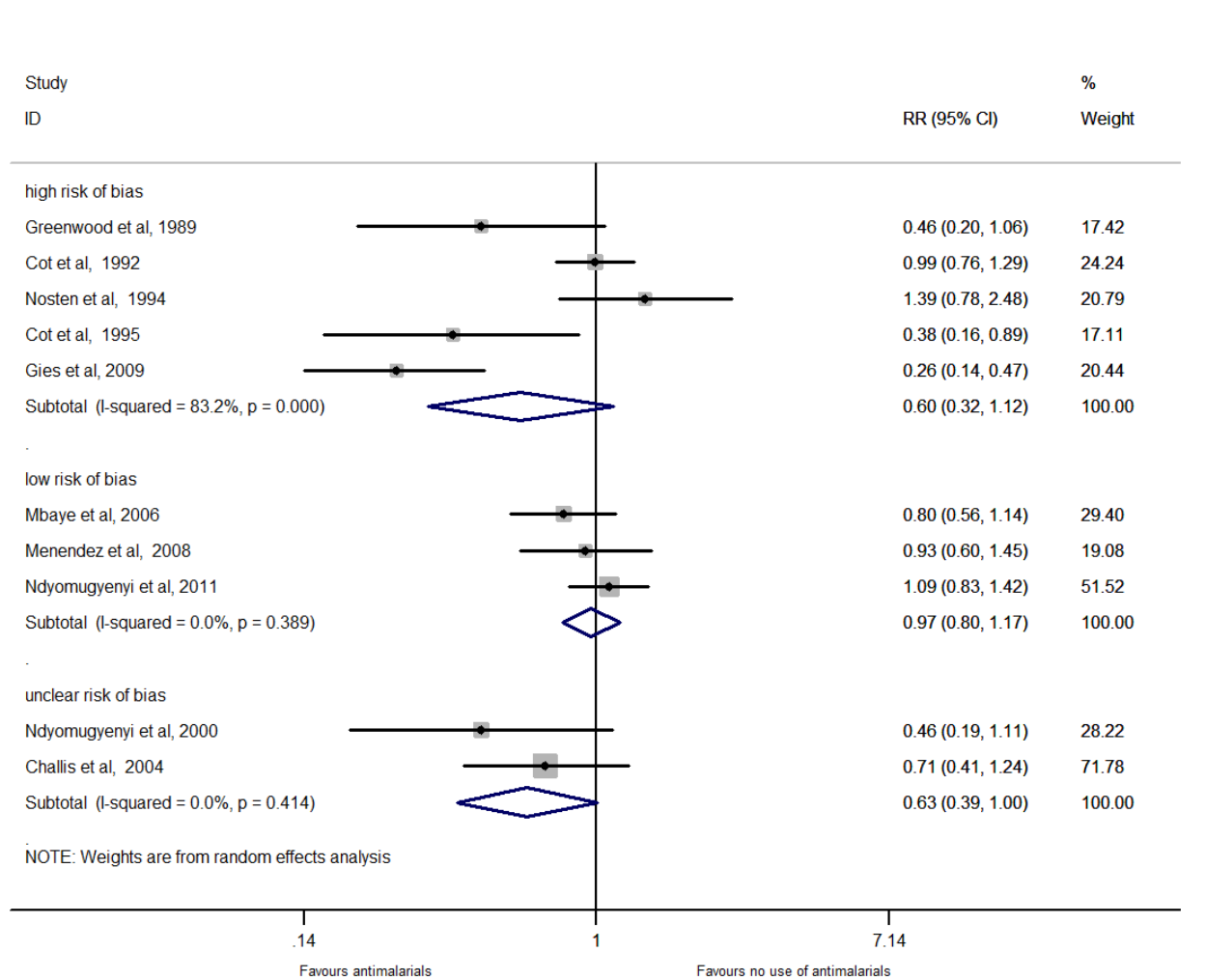


Figure S1f All combined antimalarial drugs as compared to no use of antimalarial drugs and risk of LBW stratified by free of other bias domain



Annexe certificat d'approbation du comité d'éthique et autorisation du comité d'accès à l'information