

Université de Montréal

Portrait des grossesses ectopiques au Québec et leurs retombées sur la santé reproductive

par Mélanie Chouinard

Département de Médecine Sociale et Préventive
École de santé publique de l'Université de Montréal

Mémoire présenté
en vue de l'obtention du grade de
M.Sc. en Santé Publique

Mars, 2019

© Mélanie Chouinard, 2019

Résumé

Introduction : Le nombre de grossesses ectopiques est en augmentation en Occident. Plusieurs études se sont intéressées à leurs facteurs de risque afin de freiner cette augmentation mais les conséquences d'une grossesse ectopique sur la santé reproductive demeurent encore méconnues.

Objectifs : L'étude vise à dresser un portrait des grossesses ectopiques au Québec de 1989 à 2014. Ensuite, elle vise à déterminer l'association entre une grossesse ectopique et les problèmes de santé reproductive lors d'une prochaine grossesse. Finalement, elle vise à identifier les facteurs de risque maternels pouvant augmenter le risque de développer une grossesse ectopique dans le futur.

Méthode : Étude de cohorte ayant suivi, pour une période maximale de 25 ans, les femmes québécoises qui ont été hospitalisées pour une grossesse ectopique ou un accouchement de 1989 à 2014. À l'aide de régressions log-binomiales, le risque relatif de développer un problème de santé reproductive lors de la prochaine grossesse a été calculé. Finalement, le risque relatif de développer une grossesse ectopique suite à chacun des problèmes de santé reproductif a été calculé.

Discussion : Les femmes québécoises ayant eu une grossesse ectopique sont plus âgées, ont une gravidité de trois grossesses et plus, ne souffrent pas de comorbidités et sont moins nombreuses à avoir été hospitalisées après 2010. Elles sont plus à risque de donner naissance prématurément, d'avoir un enfant de faible et très faibles poids, d'avoir une césarienne, de souffrir d'hématome rétroplacentaire, de morbidité maternelle grave, d'insuffisance hépatique aiguë, d'hémorragie antepartum et d'avoir une naissance multiple à leur prochaine grossesse. Finalement, les naissances prématurées, de faible à très faible poids, les césariennes, l'hématome rétroplacentaire, l'insuffisance hépatique aiguë, l'hémorragie antepartum et les naissances multiples représentent des facteurs de risque pour développer une grossesse ectopique à la prochaine grossesse.

Conclusion : Les femmes ayant eu une grossesse ectopique nécessitent un suivi clinique spécifique lors de leur(s) prochaine(s) grossesse(s).

Mots-clés : Grossesse ectopique, santé maternelle, santé reproductive, périnatalité.

Abstract

Introduction: The number of ectopic pregnancies has increased in the Occident. In order to stop the increase, studies have focused on risk factors for ectopic pregnancy. However, little is known about the future reproductive and maternal health of women with ectopic pregnancy.

Objectives: The objective of this study is to characterize ectopic pregnancies in Quebec from 1989 to 2014. It aims to assess the association between ectopic pregnancy and adverse outcomes in future pregnancies. In addition, this study aims to identify risk factors for ectopic pregnancy.

Methods: This study is a longitudinal cohort study that was carried out in Quebec, Canada, from 1989 to 2014. We followed women who were hospitalised for an ectopic pregnancy or a delivery in Quebec for a maximum period of 25 years. Log-binomial regressions were performed to calculate relative risks of adverse outcomes in next pregnancy among women with ectopic versus no ectopic pregnancy. Finally, we calculated the relative risk of an ectopic pregnancy for women with a prior adverse pregnancy outcome vs. no prior adverse outcome.

Discussion: Women with an ectopic pregnancy are older, had at least three previous pregnancies, do not have any comorbidities, and were less likely to be hospitalised after 2010. At next successful pregnancy, women with a previous ectopic pregnancy have a higher risk of preterm birth, low and very low birth weight, caesarean, placental abruption, severe maternal morbidity, antepartum hemorrhage, and multiple birth. Finally, preterm birth, low and very low birth weight, caesarean, placental abruption, severe maternal morbidities, antepartum hemorrhage and multiple birth are risk factors for ectopic pregnancy.

Conclusion: Women with ectopic pregnancy may benefit from counselling to improve future pregnancy outcomes.

Keywords: Ectopic pregnancy, maternal health, reproductive health, perinatality.

Table des matières

Résumé.....	i
Abstract.....	ii
Introduction	iii
Table des matières.....	iii
Liste des tableaux.....	vi
Liste des figures	vii
Liste des acronymes.....	viii
Remerciements	ix
Chapitre 1 - Introduction.....	1
Chapitre 2 - Recension des écrits.....	6
2.1 Processus de recherche documentaire.....	6
2.1.1 Dresser un portrait des femmes québécoises ayant été hospitalisées pour une grossesse ectopique de 1989 à 2014.....	6
2.1.2 Déterminer l'association entre une grossesse ectopique et les problèmes de santé reproductive lors d'une prochaine grossesse.....	6
2.1.3 Identifier les facteurs de risques maternels pouvant augmenter le risque de grossesse ectopique lors des grossesses suivantes.....	7
2.2 Les types d'études recensées	7
2.3 Les types de grossesses ectopiques.....	8
2.4 Diagnostiquer une grossesse ectopique.....	9
2.5 Portrait des grossesses ectopiques en Occident	9
2.6 Les facteurs de risque.....	10
2.6.1 L'âge maternel avancé	10
2.6.2 Les maladies inflammatoires pelviennes	11
2.6.3 La chlamydia trachomatis.....	11
2.6.4 Les problèmes d'infertilité	12
2.6.5 Antécédents de chirurgie pelvienne ou tubaires	12
2.6.6 Avoir un ou des antécédent(s) d'avortement(s)	13
2.6.7 Le tabagisme	13

2.6.8 La méthode contraceptive	13
2.6.9 La fécondation in vitro	14
2.7 Les interventions pour mettre fin à une grossesse ectopique	15
2.8 Évolution dans les hospitalisations pour les grossesses ectopiques	16
2.9 Santé reproductive à la prochaine grossesse	15
2.9.1 Les problèmes d'infertilité	16
2.9.2 La récurrence d'une grossesse ectopique	17
2.9.3 Les grossesses mises à terme	16
2.10 Écart à combler pour les grossesses menées à terme	17
2.11 Contribution de l'étude à l'écart dans les connaissances actuelles	18
2.11.1 Dresser un portrait des femmes québécoises ayant été hospitalisées pour une grossesse ectopique de 1989 à 2014	19
2.11.2 Déterminer l'association entre une grossesse ectopiques et les problèmes de santé reproductive à la prochaine grossesse	19
2.11.3 Identifier les facteurs de risques maternels pouvant augmenter le risque de grossesse ectopique	19
Chapitre 3 - Méthodologie	20
3.1 Devis d'étude	20
3.2 Population à l'étude	20
3.3 Provenance des données	20
3.4 Instruments de mesure	21
3.5 Variables de l'étude	23
3.5.1 Variable principale	23
3.5.2 Les problèmes de santé reproductive étudiés	23
3.5.3 Variables d'ajustement	26
3.6 Fidélité et validité de l'instrument de mesure	28
3.7. Analyses statistiques	27
3.7.1 Analyses descriptives	28
3.7.2 Régressions bi-nomiales	28
Chapitre 4 - Résultats.....	31
4.1 Analyses descriptives	31

4.1.1 Description de l'échantillon	31
4.2 Les problèmes de santé reproductive suite à une grossesse ectopique	35
4.3 Le risque de grossesse ectopique suite à une grossesse ectopique	38
Chapitre 5 - Discussion	42
5.1 Objectif 1: Dresser un portrait des femmes québécoises ayant été hospitalisées pour une grossesse ectopique de 1989 à 2014.....	41
5.2 Objectif 2: Association entre une grossesse ectopiques et les problèmes de santé reproductive lors de la prochaine grossesse	45
5.3 Objectif 3: Les problèmes de santé reproductive comme facteurs de risque pour une grossesse ectopique	49
5.4 Contribution de l'étude aux connaissances actuelles	51
5.5 Limites de l'étude	53
5.5.1 Biais d'information	53
5.5.2 Biais de sélection	53
5.5.3 Biais de confusion	54
Conclusion	54
Bibliographie.....	i

Liste des tableaux

Tableau 1. Caractéristiques des femmes hospitalisées pour une grossesse ectopique de 1989 à 2014	33
Tableau 2. Comparaison des problèmes de santé vécus à la première grossesse chez les femmes ayant eu une première grossesse ectopique aux femmes ayant mené à terme leur première grossesse de 1989 à 2014	36
Tableau 3. Facteurs de risques maternels associés au risque de grossesses ectopique de 1989 à 2014	40

Liste des figures

Figure 1. Cadre théorique de la santé périnatale intégrée	5
-----------------------------------------------------------------	---

Liste des acronymes

CCA : Classification canadienne des actes diagnostics, thérapeutiques et chirurgicaux

CCI : Classification canadienne des interventions

CIM-9 : 9^e révision de la Classification internationale des maladies version canadienne

CIM-10 : 10^e révision de la Classification internationale des maladies version canadienne

ITSS : Infections transmissibles sexuellement et par le sang

MED-ECHO : Maintenance et exploitation des données pour l'étude de la clientèle hospitalière

NAM : Numéro d'assurance maladie

OMS : Organisation mondiale de la santé

Remerciements

Je tiens à remercier plusieurs personnes qui m'ont aidée à réaliser mon mémoire de maîtrise. Premièrement, un grand merci à ma directrice Dre Nathalie Auger pour sa présence et sa disponibilité tout au long du processus. Je me sens choyée de vous avoir eu comme directrice de maîtrise et d'avoir eu un projet de mémoire qui m'a apporté une aussi grande richesse au niveau des connaissances grâce à vous. Je remercie également Aimina Ayoub qui m'a beaucoup aidée avec l'apprentissage du logiciel SAS et au développement de mes analyses. Merci infiniment à vous deux! Merci à l'Institut national de santé publique du Québec où j'ai pu faire mes analyses.

Merci aux talents de traductrice de mon amie Marjorie Lévesque qui m'ont permis de m'assurer que mes traductions et interprétations d'articles en anglais étaient justes. Merci à mon amie et collègue Milena Nardocci pour son aide au travers de ce processus, pour son écoute et ses précieux conseils. Je tiens également à remercier tous mes collègues de maîtrise et les professeurs de l'ESPUM grâce à qui j'ai pu autant apprécier mon passage dans cette école.

Finalement, un grand merci à mes parents qui ont agi à titre de motivateurs et de conseillers tout au long de mon parcours scolaire. Merci de votre présence, votre disponibilité et votre écoute. Je suis vraiment chanceuse de vous avoir dans ma vie

Chapitre 1 - Introduction

Depuis plusieurs années, on remarque une augmentation du nombre de grossesses ectopiques dans les pays Occidentaux (1), une complication médicale dangereuse pouvant causer la mort (2). Elles représentent la première cause de mortalité maternelle au premier trimestre de grossesse (2) et elles sont responsables de 9 à 13% des morts maternelles (3). Au Canada, de 1993 à 2004, 6.5% des morts maternelles ont été causées par une grossesse ectopique (4). Une grossesse ectopique, appelée également grossesse extra-utérine, est une grossesse où l'ovule fécondé s'implante à l'extérieur de l'utérus (1). Elles peuvent également être définies comme étant l'implantation du blastocyste ailleurs que dans la muqueuse endométriale de la cavité utérine (4,5). Selon Varma et Gupta, le blastocyste va le plus souvent s'implanter dans la trompe de Fallope (95.5%) et dans des cas plus rares, dans la région ovarienne (3.2%) ou dans l'abdomen (1.3%)(1). Entre 1% et 2% de toutes les grossesses rapportées en Occident seraient ectopiques (6), alors qu'au Québec, une grossesse par 100 grossesses rapportées serait ectopique (7).

Plusieurs études se sont intéressées aux facteurs de risque pouvant expliquer l'augmentation du nombre de grossesses ectopiques. Elles ont été associées aux infections transmissibles sexuellement comme la chlamydia trachomatis (8), les maladies inflammatoires pelviennes (9), le tabagisme (10), les dommages tubaires causés par une grossesse ectopique antérieure ou à une intervention aux trompes (11), les problèmes d'infertilité (10), à l'âge maternel avancé (4,10) et à la fécondation in vitro (12).

Il est primordial de s'intéresser à cette problématique dans une optique de santé publique car les politiques de santé publique peuvent avoir un impact direct afin de contrer cette augmentation. Différentes études ont été conduites afin d'illustrer le lien entre les grossesses ectopiques et les infections transmissibles sexuellement. Par exemple, dans la région de Washington aux États-Unis, un programme de dépistage de la chlamydia a engendré une diminution du nombre de maladies inflammatoires pelviennes et par ce fait même, du nombre de grossesses ectopiques dans cette région (9). Dans cette même optique, une étude menée par l'Agence de la santé publique du Canada a démontré qu'il existait des variations quant au nombre de grossesses ectopiques en fonction des provinces (4). Par exemple, à l'Île-du-Prince-

Édouard, on comptait 6.4 grossesses ectopiques rapportées par 1 000 grossesses déclarées comparativement à 31.8 grossesses ectopiques rapportées par 1 000 grossesses déclarées dans les Territoires du Nord-Ouest (4). Il fût intéressant de constater dans cette étude que le nombre augmentait d'Est en Ouest et que ces chiffres suivaient les mêmes tendances que pour les taux de chlamydia et de gonorrhée (4).

Bien que plusieurs études se soient intéressées aux facteurs de risque prédisposant les femmes à développer une grossesse ectopique, les répercussions d'un épisode de grossesse ectopique dans la vie d'une femme sur sa santé maternelle et reproductive demeurent encore méconnues. Il est toutefois bien documenté que dû aux anomalies tubaires pouvant causer une grossesse ectopique, les femmes ayant eu une grossesse ectopique ont un risque élevé de récurrence (13) et sont prédisposées à avoir de la difficulté à concevoir (13) et à mettre à terme une grossesse (10).

Pourtant, les femmes qui développeront une grossesse ectopique présentent des caractéristiques qui ont déjà été associées à plusieurs retombées sur la santé maternelle. Par exemple, l'âge maternel avancé augmente non seulement le risque de faire une grossesse ectopique (11) mais également de donner naissance prématurément (14), d'accoucher par césarienne (15), de vivre une grossesse multiple (16) et d'avoir recours à la fécondation in vitro (15,16). Le tabagisme quant à lui augmenterait aussi le risque de faire une grossesse ectopique (10,17) et a à plusieurs reprises été associé à d'autres conséquences en lien avec les grossesses comme le faible poids à la naissance (18,19) et les naissances prématurées (20). Le dernier facteur de risque serait celui de l'utilisation de fécondation in vitro qui pourrait non seulement causer une grossesse ectopique (12,21) mais également une grossesse multiple (22).

Au cours des dernières années, les pays occidentaux ont observé des changements quant à la démographie des femmes enceintes (16,23). Les femmes sont plus nombreuses à retarder leur première grossesse faisant en sorte qu'elles sont plus à risque d'avoir été exposées à des facteurs de risque pouvant compromettre leur future santé reproductive et maternelle (23). Malheureusement, dans le cas des femmes ayant eu une grossesse ectopique, peu d'études se sont intéressées à leur trajectoire de vie future afin de vérifier si cet événement aurait pu prédire d'éventuelles complications lors de leur(s) future(s) grossesse(s).

Ce mémoire viendra donc pallier à ce manque de connaissances en suivant les femmes ayant été hospitalisées au Québec pour une grossesse ectopique ou un accouchement de 1989 à 2014. Pour ce faire, les femmes ayant eu une première grossesse qui était ectopique seront comparées aux femmes ayant mené à terme leur première grossesse. Cette étude utilisera les données issues du fichier MED-ÉCHO qui contient les informations des dossiers médicaux relatives aux femmes qui seront étudiées. Les codes de la CIM-9 (9e révision de la Classification internationale des maladies version canadienne), CIM-10-CA (10e révision de la Classification internationale des maladies version canadienne), de la CCI (Classification canadienne des interventions) et de la CCA (Classification canadienne des actes diagnostics, thérapeutiques et chirurgicaux) seront utilisés afin d'identifier les femmes ayant eu une grossesse ectopique, les femmes ayant mené à terme leur première grossesse ainsi que les problèmes de santé reproductive.

Cette recherche cherchera à répondre à trois (3) objectifs :

1. Dresser un portrait des femmes québécoises ayant été hospitalisées pour une grossesse ectopique de 1989 à 2014;
2. Déterminer l'association entre une grossesse ectopique et les problèmes de santé reproductive lors de la prochaine grossesse;
3. Identifier les facteurs de risques maternels pouvant augmenter le risque de grossesse ectopique.

Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), la santé reproductive s'intéresse aux mécanismes de la procréation et de reproduction à tous les stades de la vie (24). Elle implique la possibilité d'avoir une sexualité responsable, satisfaisante et sûre ainsi que la liberté pour les personnes de choisir d'avoir des enfants si elles le souhaitent et quand elles désirent (24). L'OMS inclut également dans sa définition de la santé reproductive, la possibilité pour les couples d'avoir un suivi de grossesse approprié par le biais des services de santé afin que leur enfant soit en bonne santé (24).

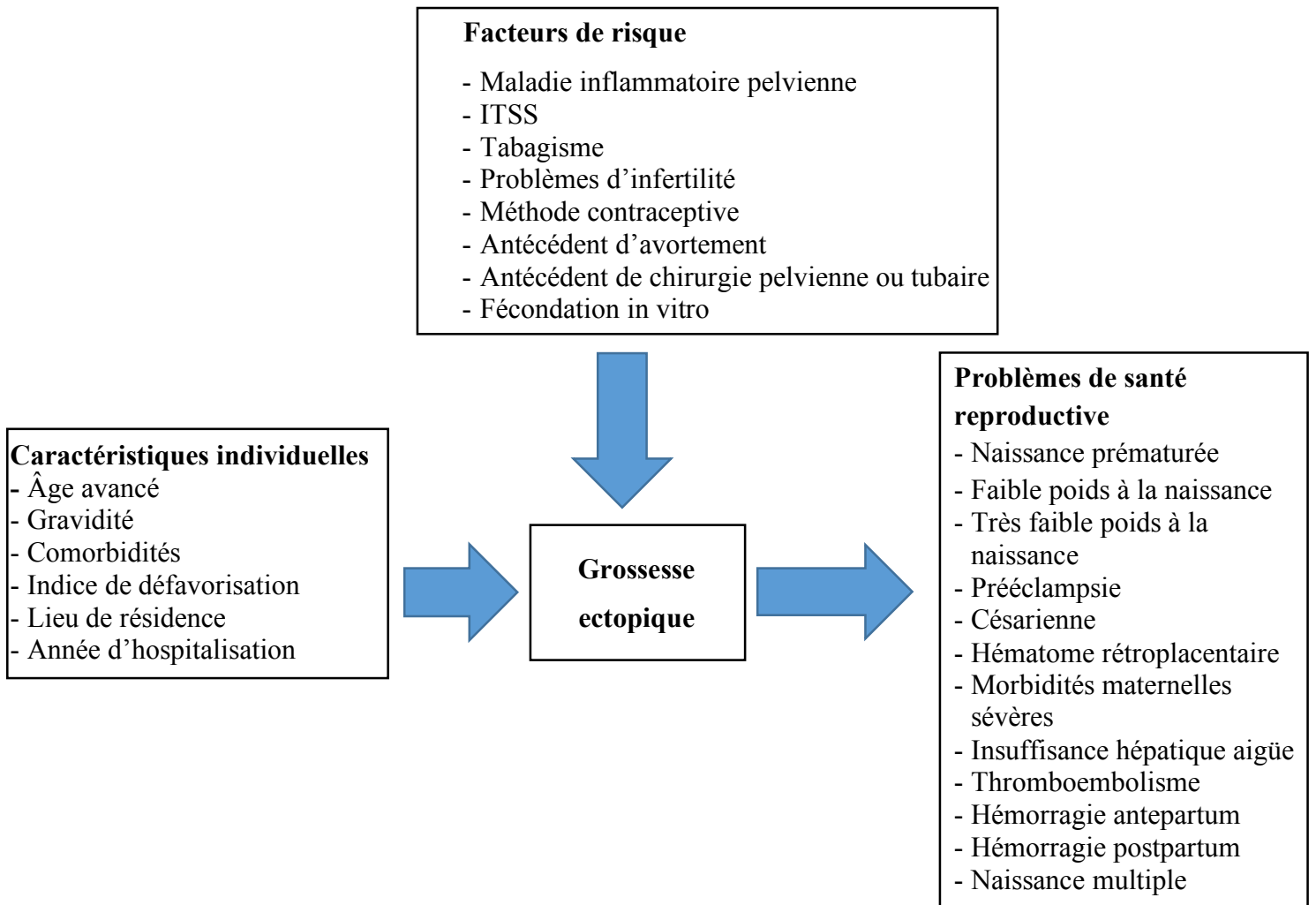
Afin de répondre à ces objectifs, cette étude sera analysée selon le cadre théorique de la santé périnatale intégrée de Misra, Guyer et Allston (23). Ce modèle s'inspire du modèle de la trajectoire de vie et y inclut plusieurs déterminants pouvant influencer la future santé maternelle. Il se base sur trois (3) principes (23) :

- 1) Bien avant la grossesse, il existe de puissantes influences qui prédisposent les femmes depuis longtemps aux différents problèmes de santé maternelle;
- 2) Les retombées sur la santé maternelle ont été influencées par des forces biologiques, psychologiques, sociales, comportementales et environnementales;
- 3) Puisque les femmes retardent de plus en plus le moment de leur(s) grossesse(s), cela crée de nombreux changements dans la démographie des femmes qui attendent leur premier enfant.

Ces facteurs de risque sont composés de déterminants distaux qui englobent les facteurs génétiques, l'environnement physique et l'environnement social et de déterminants proximaux tels que les réponses biomédicales et les réponses comportementales.

Les déterminants proximaux sont composés des déterminants biomédicaux, comme le fait d'avoir contracté une ITSS (infection transmissible sexuellement et par le sang) dans le passé ou d'être infertile, et de déterminants comportementaux comme le tabagisme, les comportements sexuels risqués et le recours à des traitements d'infertilité. Ces déterminants vont par la suite influencer l'état de santé reproductive qui vont éventuellement jouer un rôle lors de sa grossesse. Les retombées sur la santé reproductive sont le résultat final de cette trajectoire et sont composées des complications et des maladies à court terme (hémorragie, prééclampsie, diabète gestationnel, sepsis, etc.) et long terme (dépression post-partum, cancer, etc.) chez la mère et l'enfant, leur santé et finalement, leur état de bien-être (lien d'attachement, stabilité économique, avoir un emploi, etc.).

Figure 1. Cadre théorique de la santé périnatale intégrée



Chapitre 2 - Recension des écrits

2.1 Processus de recherche documentaire

2.1.1. Dresser un portrait des femmes québécoises ayant été hospitalisées pour une grossesse ectopique de 1989 à 2014

Afin de répondre au premier objectif qui est de dresser un portrait des femmes québécoises ayant été hospitalisées pour une grossesse ectopique de 1989 à 2014, une première recherche fût effectuée dans Google Scholar, Medline et PubMed. L'expression « trends in ectopic pregnancy » fût utilisée. Seulement les études s'étant déroulées dans les pays occidentaux ont été conservées. Cependant, peu de portraits détaillés avaient été publiés. La méthode boule de neige fût donc utilisée car les études avaient tendance à se citer mutuellement. La révision de leurs bibliographies respectives a permis le repêchage de nouveaux articles avec des populations différentes. Aucune limite quant à l'année de publication des études fût déterminée car il était bénéfique pour cette étude d'avoir une vision élargie des différentes tendances dans les taux de grossesses ectopiques au fil du temps.

2.1.2 Déterminer l'association entre une grossesse ectopique et les problèmes de santé reproductive lors d'une prochaine grossesse

Afin de répondre au deuxième objectif, les mêmes moteurs de recherche ont été utilisés, c'est-à-dire, PubMed, Medline et Google Scholar. Une première recherche a été faite en utilisant les expressions « reproductive outcomes of ectopic pregnancies » et « risk factors for ectopic pregnancies ». Les articles ont ensuite été classés en ordre décroissant selon leur année de publication.

Trouver des articles portant sur les retombées sur la santé reproductive d'une grossesse ectopique lors de la prochaine grossesse a représenté un défi imposant puisque les grossesses ectopiques ont surtout été étudiées comme un problème résultant de facteurs de risque et non comme un facteur de risque pouvant créer des problèmes de santé dans le futur. Seulement un article a été trouvé en lien avec les grossesses ectopiques faisant en sorte qu'une recherche pour les facteurs de risque de chacun des problèmes de santé maternelle étudiés a été nécessaire. La

plupart de ces problèmes avaient également fait l'objet de méta-analyses qui ont été conservées pour cette étude. Ces facteurs de risque ont permis d'expliquer partiellement les résultats puisque la littérature scientifique n'avait jamais fait de liens entre les grossesses ectopiques et plusieurs des problèmes de santé reproductive étudiés dans cette étude. Les bibliographies des articles les plus pertinents ont été consultées afin de repérer des articles pouvant aider à approfondir les explications.

2.1.3 Identifier les facteurs de risques maternels pouvant augmenter le risque de grossesse ectopique lors des grossesses suivantes

Pour le dernier objectif, le même défi s'appliquait que pour le point précédent car il y avait très peu de littérature sur les problèmes de santé reproductive pouvant causer une grossesse ectopique. Les articles recensés précédemment sur les facteurs de risque pour chacun des problèmes de santé reproductive ont été utilisés et leurs biographies ont été révisées afin de vérifier si des études s'étaient intéressées aux conséquences futures de ces problèmes sur la santé reproductive.

2.2 Les types d'études recensées

Les études portant sur les grossesses ectopiques utilisent des devis de recherche et des bases de données similaires. Les études de cohorte sont le devis privilégié car ce devis permet de cibler directement les femmes ayant eu une grossesse ectopique à un temps donné et d'observer l'exposition qui nous intéresse avant ou après la grossesse ectopique. Deux études de cas uniques ont été recensées pour les grossesses ectopiques de type ovariennes et abdominales pour lesquelles ce type d'étude était idéal à cause de leur rareté (12,25).

En plus de partager des devis d'études similaires, les études se ressemblent quant à la provenance de leurs données. Les registres médicaux représentent la source de données les plus souvent utilisés puisqu'ils contiennent des informations permettant d'étudier plusieurs facteurs à la fois comme l'âge, le statut-socioéconomique, la parité et les problèmes de santé diagnostiqués auprès de la population d'une région donnée. Des études menées au Danemark

(26,27), en Écosse (28), aux États-Unis (29) et en France (11,30) ont utilisé ces registres afin d'étudier les femmes ayant eu une grossesse ectopique.

Aux États-Unis, certaines études américaines ont quant à elles exploité les informations tirées du registre de l'assurance Medicaid afin d'étudier le phénomène en fonction du statut socio-économique et de l'origine ethnique (31,32). Finalement, parmi les études retenues pour cette recension, une seule a utilisé les données de Statistiques Canada (33) afin d'établir le portrait canadien de la situation des grossesses ectopiques.

2.3 Les types de grossesses ectopiques

Une grossesse ectopique, appelée aussi grossesse extra-utérine, est une grossesse durant laquelle l'œuf fécondé s'implante à l'extérieur de l'utérus (1). La grossesse ectopique est en opposition à une grossesse régulière dite intra-utérine qui se développe à l'intérieur de l'utérus. Selon Varma et Gupta (2012), l'œuf fécondé va le plus souvent s'implanter dans la trompe de Fallope (95.5%) et dans des cas plus rares, dans la région ovarienne (3.2%) ou dans l'abdomen (1.3%) (1).

Différentes raisons vont expliquer l'endroit où l'ovule fécondé s'implante. Dans le cas d'une grossesse ectopique tubaire, des dommages aux trompes causés par différents facteurs vont rendre ardu le passage de l'ovule dans les trompes de Fallope jusqu'à l'utérus (34). Pour la grossesse ectopique de type ovarienne, l'ovule fécondé va s'implanter sur l'ovaire (25). Les raisons expliquant cette localisation demeurent encore méconnues car elles pourraient se développer en l'absence de facteur de risque (25). Les grossesses ectopiques de type ovariennes ont par contre déjà été associées à l'utilisation du stérilet, à la fécondation in vitro, à l'endométriose et aux maladies inflammatoires pelviennes (25).

Le dernier type de grossesse ectopique est la grossesse ectopique abdominale. Elles sont moins fréquentes que les grossesses ectopiques tubaires et ovariennes (12). Leur risque de mortalité maternelle est toutefois 8 fois plus élevé que pour les deux autres types (12). Les grossesses ectopiques abdominales représentent un défi pour les cliniciens car elles sont difficiles à localiser, ce qui rend l'urgence de leur détection encore plus importante considérant que le risque de mortalité leur étant associé est élevé (12). Les grossesses ectopiques abdominales ont été liées à la fécondation in vitro et les chercheurs estiment que le nombre de

grossesses ectopiques abdominales devrait augmenter au même rythme que l'augmentation de l'utilisation de la fécondation in vitro (12).

2.4 Diagnostiquer une grossesse ectopique

Le diagnostic d'une grossesse ectopique est envisagé lorsque la femme ressent des douleurs abdominales et a des saignements vaginaux (35). Le clinicien peut procéder à un examen gynécologique à l'aide d'un spéculum et palper le col cervical afin d'y détecter une surface anormale (6). Il est également possible de les dépister en mesurant le niveau d'hormones de grossesse qui serait moins élevé que pour une grossesse intra-utérine (6). Le test hormonal ne peut indiquer à lui seul l'emplacement de la grossesse (35). Il est conseillé de le combiner avec la sonographie transvaginale qui permet de détecter l'emplacement de la grossesse ectopique (35). La combinaison de la mesure des hormones de grossesse et de la sonographie transvaginale serait donc la méthode à privilégier afin de détecter une grossesse ectopique (6).

2.5 Portrait des grossesses ectopiques en Occident

Plusieurs études ont été menées dans les pays occidentaux afin d'illustrer l'augmentation des cas de grossesses ectopiques. Un portrait de la situation a été mené au Canada de 1971 à 1980 en utilisant les données de Statistiques Canada (33). L'augmentation fût attribuée à la hausse des infections transmissibles sexuellement et des maladies inflammatoires pelviennes (13). Durant cette période, le nombre de grossesses ectopiques augmenta de 63% passant de 5.7 à 9.3 grossesses ectopiques par 1000 grossesses rapportées (33). Une étude en Angleterre et au Pays de Galles de 1966 à 1996 a rapporté des résultats semblables (36). Aux Pays-Bas, le nombre de grossesses ectopiques a plutôt diminué au cours des années (37). Après avoir atteint un sommet de 11 grossesses ectopiques par 1000 naissances en 1988, le taux d'incidence des grossesses ectopiques par 1000 naissances était de 7.3 grossesses ectopiques par 1000 naissances en 2005 ce qui est inférieur aux résultats obtenus dans les pays occidentaux (37).

2.6 Les facteurs de risque

Afin d'expliquer cette augmentation, plusieurs études se sont intéressés aux différents facteurs de risque pouvant causer une grossesse ectopique. Les grossesses ectopiques ont été associées à l'augmentation des infections transmissibles sexuellement et aux maladies

inflammatoires pelviennes (33). Varma et Gupta ont ajouté que le tabagisme, le port du stérilet et la fécondation in vitro représenteraient également des facteurs de risque reproductifs (1). Outre ces facteurs de risque, d'autres études ont associées les grossesses ectopiques à l'âge maternel avancé (11,36) , aux problèmes d'infertilité (13,38) et aux antécédents d'avortements (10,39). Cependant, les études ne s'entendent pas quant aux mécanismes biologiques exacts expliquant l'implication de ces facteurs aux grossesses ectopiques (34).

2.6.1 L'âge maternel avancé

Les études sur les grossesses ectopiques qui ont été faits au Canada, à Auvergne et en Angleterre et au Pays de Galles ont tous indiqué que le taux de grossesse ectopique augmentait en fonction de l'âge (13,37). L'étude canadienne a également souligné qu'en 1980, les femmes étaient plus à risque de développer une grossesse ectopique que les femmes du même groupe d'âge 10 ans plus tôt (33). Les 25 à 29 ans représentaient le groupe ayant le taux par 100 000 femmes le plus élevé mais lorsque les chercheurs comparaient en fonction du nombre de grossesses rapportées, les femmes de 35 ans et plus étaient les plus à risque (33). En Angleterre et au Pays de Galles, des résultats similaires ont été démontrés en ayant une fréquence plus élevée chez les femmes de 25 à 34 ans mais en ayant un risque 2 fois plus élevé chez les 35 à 44 ans lorsque comparées aux femmes de 15 à 24 ans (36). La plus grande fertilité des femmes de 25 à 34 ans expliquerait cette différence (36).

Dans une étude menée à Auvergne en France, les chercheurs ont analysé la situation en distinguant les grossesses ectopiques causées par un échec reproductif et celles causées par un échec contraceptif. De 1992 à 2002, le taux de grossesses ectopiques causées par un échec reproductif a augmenté de 17% (11). Les femmes de 30 à 34 ans furent celles dont le taux de grossesses ectopiques causées par un échec reproductif a le plus augmenté au cours de cette période (6). Des tendances en fonction de l'âge étaient également présentes dans l'étude menée aux Pays-Bas. Le taux d'incidence de grossesses ectopiques chez les femmes de 35 ans et plus a plutôt diminué en passant de 16.3 par 1 000 naissances en 1992 à 8.6 par 1 000 naissances en 2005 (37). Il est intéressant de souligner que dans cette étude, il n'y avait plus de tendances en fonction de l'âge en 2005 (10).

2.6.2 Les maladies inflammatoire pelvienne

Les dommages aux trompes causés par une maladie inflammatoire pelvienne augmentent le risque de développer une grossesse ectopique (1,10). Une étude longitudinale menée de 1988 à 2010 à Washington a démontré que les femmes ayant la gonorrhée ou la chlamydia trachomatis étaient plus à risque de développer une maladie inflammatoire pelvienne et une grossesse ectopique dans le futur (9). Suite à l'implantation d'un programme de dépistage dans cette même ville, les taux d'incidence par 100 000 femmes de la chlamydia trachomatis et de la gonorrhée ont diminué et ont aussi entraîné une diminution des maladies inflammatoires pelviennes et des grossesses ectopiques (9). Cette étude suggère donc que les programmes de dépistage de la chlamydia trachomatis et de la gonorrhée seraient une façon de diminuer le risque de grossesse ectopique en prévenant le développement d'une maladie inflammatoire pelvienne.

2.6.3 La chlamydia trachomatis

L'Agence de la santé publique du Canada a démontré qu'il existait des variations quant au nombre de grossesses ectopiques en fonction des provinces. Par exemple, on comptait 6.4 grossesses ectopiques rapportées par 1 000 habitants comparativement à 31.8 sur 1 000 dans les Territoires du Nord-Ouest. Il fût intéressant de constater dans cette étude que le nombre augmentait d'Est en Ouest et suivait la même tendance que pour les taux de chlamydia et de gonorrhée (4). De plus, une étude menée en Colombie-Britannique de 1992 à 2009 avait indiqué qu'après 2003, bien que le nombre de maladies inflammatoires pelviennes avait diminué, le nombre de grossesses ectopiques avait augmenté (8). La réinfection à la chlamydia trachomatis serait la cause de cette augmentation (8). Cependant, comme les résultats de cette étude stipulaient que le nombre de maladies inflammatoire pelviennes était en diminution, des études plus poussées afin de comprendre le mécanisme pouvant expliquer le rôle joué par la chlamydia trachomatis en l'absence de maladie inflammatoire pelvienne dans le développement d'une grossesse ectopique seront nécessaires (8). Les études ont également démontré que les femmes ayant eu un épisode de chlamydia trachomatis étaient plus à risque de souffrir d'infertilité tubaire dans le futur (38). La sévérité des dommages de cette infertilité serait positivement reliée à la quantité des anticorps de la chlamydia dans le sérum (38).

2.6.4 Les problèmes d'infertilité

Les problèmes d'infertilité sont associés à un risque plus élevé de grossesses ectopiques dans le futur. Certaines femmes auraient une prédisposition aux grossesses ectopiques due à une anomalie tubaire naturelle (40). Ces anomalies tubaires augmentent le risque de développer plusieurs grossesses ectopiques (32). Les femmes ayant eu un ou des avortements spontanés seraient également plus à risque de développer une grossesse ectopique (10).

2.6.5 Antécédents de chirurgie pelvienne ou tubaire

Les femmes ayant eu une chirurgie pelvienne ou tubaire seraient plus à risque de faire une grossesse ectopique (1). Ces interventions sont pratiquées chez les femmes ayant une maladie inflammatoire pelvienne et chez celles ayant des anomalies au niveau des trompes. Une étude s'intéressant aux grossesses ectopiques de type abdominale suite à une fécondation in vitro ont rapporté que 50% des femmes composant leur échantillon avaient eu une chirurgie tubaire dans le passé (12). Les femmes ayant subi une salpingectomie dans le cadre d'une grossesse ectopique antérieure seraient également plus à risque d'en refaire une (40). Ces résultats vont dans le même sens que ceux de Yodar, Tal et Martin qui avaient affirmé que cette intervention chirurgicale augmentait le risque de grossesse ectopique abdominale chez les femmes utilisant la fécondation in vitro (12).

2.6.6 Avoir un ou des antécédent(s) d'avortement(s)

Les femmes ayant eu un ou plusieurs avortements seraient plus à risque de faire une grossesse ectopique lors de leur prochaine grossesse (39). Les risques sont encore plus élevés lorsque la femme avait eu deux avortements et plus (39). Cependant, si elle avait déjà eu une grossesse ectopique dans le passé, le risque associé à l'avortement n'était pas significatif comparativement aux femmes n'en ayant jamais fait (39). Bouyer et ses collègues affirment que les femmes ayant eu trois avortements spontanés et plus sont plus susceptibles de faire une grossesse ectopique dans le futur (9). Ce risque est encore plus élevé si la femme a déjà eu un stérilet et a eu un ou des avortements spontanés dans le passé (10).

2.6.7 Le tabagisme

L'association entre le tabagisme et les grossesses ectopiques serait de type dose-effet. Plus la quantité de tabac consommée par une femme dans le passé est importante plus le risque de développer une grossesse ectopique dans le futur serait élevé (10,17). Les femmes qui cessent de fumer réduiraient considérablement leur risque de grossesse ectopique et se retrouveraient à un niveau à mi-chemin entre les fumeuses et celles n'ayant jamais fumé (10). Les personnes le composant avaient peut-être des caractéristiques particulières quant au revenu socio-économique ce qui est venu biaiser l'association. Hyland et ses collègues se sont intéressés à la trajectoire de vie de femmes fumeuses et non-fumeuses durant leurs années reproductives (17). Les résultats ont conclu que le tabagisme augmentait le risque d'avortement spontané, de fausse couche et de grossesse ectopique (17). Les femmes n'ayant jamais fumé mais ayant été exposées à la fumée secondaire voyaient également leur risque augmenter en fonction du nombre d'années où elles ont été exposées (17).

2.6.8 La méthode contraceptive

Le stérilet et le condom ont un effet sur le risque de grossesse ectopique. Le port d'un stérilet augmenterait le risque dans la mesure où s'il y a un échec contraceptif, la grossesse est plus susceptible d'être extra-utérine qu'intra-utérine (1). L'étude de Bouyer et ses collègues stipulait que le lien entre les grossesses ectopiques et le stérilet était de type dose-réponse sans toutefois avoir été en mesure de spécifier s'il y avait une durée d'utilisation particulière à partir de laquelle le risque augmentait (10). Le risque serait encore plus élevé chez les femmes qui ont des problèmes d'infertilité et qui ont un stérilet (10).

Les femmes utilisant le condom comme contraceptif seraient moins à risque d'avoir une grossesse ectopique (40), ce qui pourrait être lié à la protection contre les infections transmissibles sexuellement que permet cette méthode barrière. Le condom réduirait significativement le risque de récurrence d'une grossesse ectopique comparées aux femmes qui n'ont jamais utilisé de méthode contraceptive (40). Le port d'un stérilet combiné avec l'utilisation du condom serait la méthode contraceptive la moins risquée (40).

2.6.9 La fécondation in vitro

La fécondation in vitro a plusieurs fois été associée aux grossesses ectopiques. Le risque de grossesse ectopique augmenterait en fonction du nombre d'embryons transférés (12). Le risque augmenterait au fur et à mesure que le nombre d'embryons augmente en étant plus faible lorsque d'un à deux embryons sont transférés et plus élevé à partir de trois embryons (12). Les embryons frais seraient plus enclins à entraîner une grossesse ectopique de type abdominale que ceux congelés. Toutefois, cette différence pourrait s'expliquer par l'utilisation de plus en plus fréquente d'embryons frais plutôt que congelés (11).

Des facteurs de risque cités précédemment seraient liés au risque d'avoir une grossesse ectopique abdominale suite à la fécondation in vitro. Par exemple, le risque est plus élevé chez les femmes ayant une infertilité tubaire et celles ayant eu une intervention chirurgicale tubaire ou pelvienne (11). Le risque augmente également lorsque la femme a dans le passé eu une grossesse ectopique tubaire, surtout si elle a été mise à terme par une salpingectomie (11). Puisque ces trois facteurs ont plusieurs fois été cités dans les études, la fécondation in vitro semble surtout accentuer le risque pour les femmes étant déjà prédisposées à en développer une.

Une étude menée au Royaume-Uni en 2016 a étudié le lien entre les grossesses ectopiques et les techniques de fécondation artificielle en étudiant des données datant de 2000 à 2012 (21). L'étude du Royaume-Uni était la première à utiliser un devis longitudinal pour analyser cette relation. Les chercheurs ont découvert que le nombre de grossesses ectopiques diminuait au fil des années et ont attribué cette tendance aux nouvelles techniques de fécondation et aux nouveaux facteurs causant l'infertilité, sans toutefois préciser lesquels (14). Cette étude va à contre-sens de la revue systématique de Yoder, Tal et Martin qui considèrent que le nombre de grossesses ectopiques associées à la fécondation in vitro devrait augmenter dans les prochaines années puisque de plus en plus de femmes ont recours à la fécondation in vitro (11).

2.7 Les interventions pour mettre fin à une grossesse ectopique

Les interventions pratiquées afin de mettre fin à une grossesse ectopique ont beaucoup évolué au cours des dernières années. Les principales interventions pratiquées dans le passé sont la salpingectomie ou la salpingotomie. La salpingectomie est une intervention chirurgicale où il

y a ablation de la trompe utérine où se situe la grossesse ectopique(1). Il s'agit du traitement le plus efficace mais il n'est pas conseillé pour les femmes qui désirent conserver leur fertilité (1). La salpingectomie serait également privilégiée chez les cas plus sévères où la femme aurait un niveau plus élevé d'hormones de grossesse et chez qui il y aurait présence d'un embryon ou d'hémopéritoine (41). La salpingotomie qui est également une intervention chirurgicale mais la trompe utérine n'est pas retirée (1). La salpingotomie consiste à faire une incision linéaire sur la trompe utérine longeant le conceptus de la grossesse ectopique afin de le retirer (1). De nos jours, le traitement oral par méthotrexate est le traitement le plus fréquent et ne nécessite pas d'être hospitalisée (1). Les études ne démontrent pas de différence dans la fertilité future entre la salpingotomie et le méthotrexate qui rapportent tous les deux un taux de grossesse intra-utérine de 76% dans les 24 mois suivants la grossesse ectopique (42).

2.8 Évolution dans les hospitalisations pour les grossesses ectopiques

Selon Varma et Gupta, de 15% à 40% des grossesses ectopiques ne nécessiteraient pas d'intervention chirurgicale et pourraient être traitées par méthotrexate, un traitement oral qui ne nécessite pas d'hospitalisation (1). Une étude ayant utilisé des registres médicaux de femmes ayant été hospitalisées et de femmes n'ayant pas été hospitalisées a souligné la forte diminution du nombre de femmes qui subissent une intervention chirurgicale pour une grossesse ectopique (43). Les femmes ont donc de moins en moins besoin d'être hospitalisées pour mettre fin à leur grossesse ectopique. De 1993 à 1995, 45.4% des femmes avaient été hospitalisées et 48.1% avaient subi un traitement chirurgical (43). De 2005 à 2007, les deux taux diminuèrent considérablement avec un taux d'hospitalisation de 26.9% et un taux de traitement chirurgical de 30.7% (43). Ces chercheurs ont également remarqué que malgré une augmentation de du nombre de grossesses ectopiques au cours des dernières années, l'utilisation de données basées sur les hospitalisations pouvait sous-estimer leur nombre réel (43).

2.9 Santé reproductive à la prochaine grossesse

2.9.1 Les problèmes d'infertilité

Les anomalies tubaires présentes chez certaines femmes développant une grossesse ectopique feraient en sorte qu'il serait plus difficile pour ces femmes de développer une

grossesse intra-utérine (32,45). Dans la mesure où la fécondation est intra-utérine, ces difficultés reproductives peuvent réduire les chances de la femme à mener à terme sa grossesse (27). Elles sont également plus à risque d'avoir eu un ou des avortements spontanés les empêchant alors de mener à terme leur grossesse (10). Lorsque comparées aux femmes ayant eu un avortement spontané, elles seraient moins nombreuses à être hospitalisées pour un accouchement dans les années qui suivent (27). Un épisode de grossesse ectopique serait donc un événement pouvant annoncer d'éventuelles difficultés à mener à terme les prochaines grossesses.

2.9.2 La récurrence d'une grossesse ectopique

À maintes reprises, les études ont démontré que les femmes ayant eu une grossesse ectopique dans le passé étaient plus à risque d'en refaire une dans le futur. Au Danemark, les chercheurs ont rapporté un taux de récurrence de 15% chez les femmes dont la première grossesse fût ectopique (27). Selon Barnhart et ses collègues, elles seraient 3 fois plus à risque comparativement aux femmes n'ayant eu que des grossesses régulières (13). Lorsqu'elles en ont eu deux (2), elles seraient alors 16 fois plus à risque d'en faire une troisième (13). En Écosse, elles étaient 12 fois plus à risque d'en refaire une dans le futur (28). Cette tendance pourrait être expliquée par les anomalies tubaires qui peuvent prédisposer une femme à développer une grossesse ectopique, surtout chez celles ayant déjà eu une intervention chirurgicale aux trompes (13,40). Les interventions non-tubaires afin de mettre fin à une grossesse ectopique antérieure n'affecteraient pas ce risque (13).

2.9.3 Les grossesses menées à terme

Bien que certaines femmes aient de la difficulté à concevoir suite à leur grossesse ectopique, plusieurs d'entre elles vont réussir à mener à terme une ou plusieurs grossesses. Dans une étude danoise ayant suivi les femmes de 1977 à 2009, plus de la moitié des femmes ont réussi à mener à terme une grossesse en rapportant un taux de succès de grossesse intra-utérine de 69% (27). Dans une étude menée en Écosse qui comparait les femmes ayant eu une grossesse ectopique à celles ayant mené à terme une grossesse, fait une fausse couche ou ayant subi un avortement, les femmes ayant eu une grossesse ectopique étaient deux fois et demie plus enclines à mener à terme une grossesse dans les deux années suivantes comparativement à celles qui avaient précédemment mené à terme une grossesse (28). Ce résultat démontre de la volonté

des femmes à mener à terme au moins une grossesse malgré les risques qu'elles ont encourus au cours de leur grossesse précédente.

2.10 Écart à combler pour les grossesses menées à terme

La littérature quant aux problèmes de santé suite à la grossesse ectopique est inexistante. L'étude de Bhattacharya, McLernon, Lee et Bhattacharya est la seule à s'y être intéressée directement (28). Lorsque comparée aux femmes ayant mené à terme leur première grossesse, les femmes ayant eu une grossesse ectopique avaient un plus haut risque de prééclampsie, d'accouchement prématuré et d'avoir recours à une césarienne d'urgence lors de leur prochaine grossesse intra-utérine (28). Le lien entre les grossesses ectopiques et le faible et très faible poids à la naissance, l'hématome rétroplacentaire, le thromboembolisme, l'insuffisance hépatique aigüe, la mortalité maternelle, les morbidités maternelles sévères, l'hémorragie antepartum, l'hémorragie postpartum et les naissances multiples n'a jamais été étudié.

Il est surprenant qu'il existe un tel écart dans la littérature. Il est donc important d'investiguer dès maintenant sur les problèmes de santé reproductive future.

2.11 Contribution de l'étude à l'écart dans les connaissances actuelles

Chacun des objectifs de cette étude viendront combler un écart dans la littérature scientifique actuelle par l'étude de nouvelles variables qui n'ont jamais été étudiées en lien avec les grossesses ectopiques et par l'utilisation de données issues des registres médicaux du Québec.

Les objectifs sont :

1. Dresser un portrait des femmes québécoises ayant été hospitalisées pour une grossesse ectopique de 1989 à 2014;
2. Déterminer l'association entre une grossesse ectopique et les problèmes de santé reproductive lors de la prochaine grossesse;
3. Identifier les facteurs de risques maternels pouvant augmenter le risque de grossesse ectopique.

2.11.1 Dresser un portrait des femmes québécoises ayant été hospitalisées pour une grossesse ectopique de 1989 à 2014

Ce mémoire permettra d'analyser la situation des grossesses ectopiques en fonction de nouvelles variables qui n'avaient pas été incluses dans les études précédentes, comme par exemple l'indice de défavorisation, le lieu de résidence et la gravidité.

2.11.2 Déterminer l'association entre une grossesse ectopique et les problèmes de santé reproductive lors d'une prochaine grossesse

Le deuxième objectif permettra de combler le manque de connaissances quant à la santé reproductive des femmes québécoises suite à une grossesse ectopique. Les grossesses ectopiques sont un facteur de risque de santé reproductive très peu documenté. Il n'est pas possible de savoir si les femmes ayant eu une grossesse ectopique sont plus à risque de souffrir de certains problèmes de santé reproductive lors de leur(s) grossesse(s) suivante(s). Les cliniciens ne peuvent pas adapter leur suivi clinique aux femmes ayant eu une grossesse ectopique. Cette étude viendra donc vérifier si les femmes ayant eu une grossesse ectopique sont plus à risque de souffrir de complications lors de leur(s) grossesse(s) subséquente(s). Ce sera la première fois que les naissances de faible et très faible poids à la naissance, l'hématome rétroplacentaire, les morbidités maternelles sévères, l'insuffisance hépatique aigüe, le thromboembolisme, les hémorragies antepartum et postpartum et les naissances multiples seront étudiés en association avec les grossesses ectopiques.

2.11.3 Identifier les facteurs de risques maternels pouvant augmenter le risque de grossesse ectopique

Pour cet objectif, l'association entre les problèmes de santé reproductive et les futures grossesses ectopiques sera étudiée. Les problèmes de santé reproductive étudiés sont les naissances prématurées, les naissances de faible et très faible poids, l'hématome rétroplacentaire, les morbidités maternelles sévères, l'insuffisance hépatique aigüe, les césariennes, le thromboembolisme, les hémorragies antepartum, les hémorragies postpartum et les naissances multiples. Cette étude viendra vérifier si les femmes ayant souffert de ces problèmes de santé reproductive sont plus à risque de développer une grossesse ectopique à leur

prochaine grossesse. Cette étude sera la première à les étudier ces facteurs de risque potentiels pour une grossesse ectopique.

En somme, les femmes québécoises feront l'objet, pour la première fois, d'une étude détaillée sur les grossesses ectopiques. Un premier portrait détaillé sur les caractéristiques des femmes québécoises ayant eu une grossesse ectopique de de 1989 à 2014 sera fait afin de comparer si elles présentent des caractéristiques similaires aux autres femmes occidentales. La contribution la plus importante de cette étude sera de vérifier s'il existe des associations entre les grossesses ectopiques et les problèmes de santé reproductive. Finalement, l'étude étudiera pour la première fois plusieurs facteurs de risque maternels pouvant être associés à une grossesse ectopique dans le futur.

Chapitre 3 - Méthodologie

3.1 Devis d'étude

Le devis de cette étude est celui d'une étude de cohorte rétrospective durant laquelle les femmes sont étudiées de façon longitudinale sur une période de 25 ans à l'aide de leur NAM (numéro d'assurance maladie). Ce devis consiste à sélectionner un groupe de personnes ayant été exposé et un groupe de personnes n'ayant pas été exposé et d'assurer un suivi afin de comparer l'incidence d'une maladie chez chacun de ces deux groupes (44). Les femmes sont analysées à partir de leur première hospitalisation pour un accouchement ou une grossesse ectopique et sont suivies lors de leur grossesse suivante afin d'étudier leur santé reproductive suite à cette première hospitalisation. La période de suivi maximale est de 25 ans, soit du 1^{er} avril 1989 au 31 mars 2014.

3.2 Population à l'étude

Cette étude est composée de femmes ayant été hospitalisées pour une grossesse ectopique ou un accouchement dans un hôpital québécois du 1^{er} avril 1989 au 31 mars 2013. Les femmes entrent dans la cohorte au moment même de cette première hospitalisation. Elles ont été suivies jusqu'au 31 mars 2014, pour une période maximale de suivi de 25 ans à l'aide de leur numéro d'assurance maladie (NAM). Les femmes qui ont eu un transfert d'établissement, qui proviennent de l'extérieur du Québec ou qui ont accouché dans un hôpital sans avoir un numéro d'assurance maladie valide ont été exclues de l'étude. Au total, 15 823 femmes sont entrées dans la cohorte suite à une première grossesse qui était ectopique et 1 101 749 femmes y sont entrées suite à un premier accouchement. Au Québec, 99% des accouchements se déroulent dans un hôpital (45). La population d'étude représentera donc la majorité de la population québécoise bien qu'elle exclut les femmes ayant accouché à domicile ou en maison de naissances.

La femme représente l'unité d'analyse de cette étude et chaque femme a été analysée qu'une seule fois. Les femmes ayant été hospitalisées plus d'une fois pour un accouchement ou une grossesse ectopique ont également été analysées qu'une seule fois.

3.3 Provenance des données

Les données proviennent du fichier MED-ECHO qui contient toutes les informations relatives aux hospitalisations au Québec. Ce fichier contient des renseignements personnels clinico-administratifs relatifs aux soins et aux services rendus à une personne, admise ou inscrite en chirurgie d'un jour, dans un centre hospitalier du Québec (46). La base de données inclut les hospitalisations pour un accouchement ou une grossesse ectopique dans un établissement hospitalier québécois de 1989 à 2014 ainsi que les diagnostics que les femmes ont reçus après cette première hospitalisation. Toutes les données de cette étude proviennent du fichier MED-ECHO.

3.4 Instruments de mesure

Les informations sur les femmes de cette étude proviennent de MED-ECHO. Afin que le diagnostic de grossesse ectopique ou d'accouchement figure à leur dossier, elles doivent avoir préalablement rencontré un médecin qui inscrira les informations nécessaires dans leur résumé d'hospitalisation suite à leur hospitalisation. Les codes diagnostics et de procédures de la CIM-9 et de la CIM-10 sont utilisés dans la banque interministérielle MED-ECHO utilisée dans cette étude. Ces codes ont été émis par l'Organisation mondiale de la Santé. Les femmes qui ont été hospitalisées avant 2006 ont été identifiées à l'aide de la CIM -9 alors que les codes de la CIM-10 ont été utilisés pour celles ayant été hospitalisées après 2006. Ces codes ont été utilisés afin d'identifier l'hématome rétroplacentaire, les morbidités maternelles sévères, l'insuffisance hépatique aigüe, le thromboembolisme, l'hémorragie antepartum et l'hémorragie postpartum. Les césariennes ont été identifiées grâce aux codes d'interventions de la CCA pour les femmes hospitalisées avant 2006 et ceux de la CCI pour les femmes hospitalisées après 2006.

Les naissances prématurées ont été identifiées à l'aide de l'âge gestationnel et le poids à la naissance a permis d'identifier les femmes ayant eu un nouveau-né de faible et de très faible poids à la naissance. Les naissances multiples ont quant à elles été identifiées à l'aide des indicateurs maternels fournis par les données.

3.5 Variables de l'étude

Toutes les variables de cette étude proviennent du fichier MED-ECHO.

3.5.1 Variable principale

La grossesse ectopique représente la variable principale de cette étude. Pour chaque femme, chaque grossesse ectopique a été identifiée en fonction de si elle a eu lieu à la première, deuxième, troisième ou lors des grossesses subséquentes. Les codes diagnostics utilisés afin d'identifier les femmes est le 633 pour la CIM-9 et le O00 pour la CIM-10.

Les codes d'interventions de la CCA et de la CCI ont également été utilisés afin d'identifier les femmes ayant eu une grossesse ectopique. Les codes d'interventions pour les hospitalisations de 1989-1990 à 2005-2006 proviennent de la CCA alors que les hospitalisations depuis 2006-2007 utilisent les codes de la CCI. Le code d'intervention pour les grossesses ectopiques de la CCA est le 7852 et 8121 et celui de la CCI est le 5.CA.93.

La grossesse ectopique a été traitée comme une variable binaire (0,1) et chaque grossesse figurant dans le dossier médical de la femme a été mesurée comme étant un accouchement (0) ou une grossesse ectopique (1).

Les accouchements ont également été traités comme une variable binaire pour laquelle la femme a été analysée comme ayant eu un accouchement (0) ou une grossesse ectopique (1). Les codes de la CIM-9 entre 640 et 679 ainsi que le code V27 ont été utilisés alors que les codes allant de O10 à O99 et le code Z37 ont été utilisés pour la CIM-10. Les accouchements incluent les naissances et également les mortinaissances.

3.5.2 Les problèmes de santé reproductive étudiés :

Les problèmes de santé reproductive de cette étude ont été traités comme des variables binaires (0,1) en fonction de si le problème de santé s'appliquait à la femme (1) ou non (0). Cette étude évalue l'association entre les grossesses ectopiques et les problèmes de santé reproductive à la prochaine grossesse. Les problèmes de santé reproductive étudiés sont :

1. Naissances prématurées : Enfant né avant terme (avant 37 semaines d'aménorrhée, soit avant 8 mois) (Larousse médical 2006, p.803). L'âge gestationnel a été utilisé afin de les identifier et une variable « naissance prématurée » a été créée pour les femmes dont l'âge gestationnel était inférieur à 37 semaines.
2. Faible poids à la naissance < 2500 g : Enfant ayant un faible poids à la naissance est un enfant dont le poids est inférieur à 2 500 grammes (5,5 livres) indépendamment de son âge gestationnel (47). Cette variable a été créée en utilisant le poids à la naissance et elle regroupe les nouveaux nés dont le poids à la naissance était inférieur à 2500 g ;
3. Très faible poids à la naissance < 1500 g) : Enfant ayant un poids à la naissance inférieur à 1500g indépendamment de son âge gestationnel (48). Une variable a été créée à l'aide du poids à la naissance et regroupe les nouveaux nés dont le poids à la naissance était inférieur à 1500 g ;
4. Prééclampsie : État pathologique de la femme enceinte apparaissant après la 20^e semaine de grossesse et caractérisé par une hypertension artérielle, une protéinurie (présence de protéines dans les urines) et une prise de poids avec œdème (Larousse médical 2006, p.802). Pour ce faire, les codes de la CIM-9 utilisés sont 642.3, 642.4, 642.5, 642.6, 642.7 et ceux de la CIM-10 sont O11, O13, O14 et O15.
5. Hématome rétroplacentaire: Séparation partielle ou totale du placenta de son lieu d'implantation avant l'accouchement (48). Le code de la CIM-9 utilisé afin d'identifier l'hématome rétroplacentaire est 641.2 et le code de la CIM-10 est O45.
6. Césarienne : Incision chirurgicale permettant d'extraire un nouveau-né de l'utérus maternel. (Larousse médical 2006, p.172). Le code de la CCI utilisé afin de les identifier est 5MD60 et ceux de la CCA sont 86.0, 86.1, 86.2, 86.8 et 86.9.
7. Morbidités maternelles graves : Ensemble de complications médicales lors de la

grossesse pouvant mener à la mort (49). Dans cette étude, les morbidités maternelles graves regroupent les hémorragies antepartum, les problèmes au système respiratoire, le thromboembolisme, les problèmes cardiovasculaires, les problèmes au système nerveux central, l'insuffisance rénale aiguë, l'insuffisance hépatique aiguë, la sepsis, les hémorragies postpartum et la transfusion de sang.

Les femmes ayant souffert d'hémorragie antepartum ont été identifiées grâce aux codes 6411,6412, 6413, 418, 6419 provenant de la CIM-9 et les codes O45, O441 et O46 provenant de la CIM-10. Les femmes ayant souffert de thromboembolisme ont été identifiées à l'aide des codes 6713, 6714, 6715, 4440, 4441, 6732 provenant de la CIM-9 et les codes O225, O223, I740, I741 et O882 pour la CIM-10. Les femmes ayant souffert d'insuffisance hépatique aiguë ont quant à elles été identifiées avec les codes 570 et 6467 qui proviennent de la CIM-9 et les codes K72 et O266 pour la CIM-10. Les codes de l'hémorragie postpartum sont 666 et 758 de la CIM-9 et le code O72 de la CIM-10.

Ensuite, les codes de la CIM-9 utilisés les problèmes respiratoires sont 673,5180, 5184, 5185", 5188, 4150, 4151 et O88, J981, J81, J95 , O741 , O740 , J80, J96, I26 pour la CIM-10. Les problèmes cardiovasculaires ont été identifiés à l'aide des codes 6745, 6740, 428, 4273, 4274, 410, 4275, 4230, 4233 et 4010 pour la CIM-9 et O903, O225, O873, I50, I48, I490, I21, I22, I46, I230, I312, I319, I101, I74, I71 et I281 pour la CIM-10.

Ceux pour les problèmes du système nerveux central sont 430, 431, 4321, 4329, 433, 434, 3483, ,344 et 342 pour la CIM-9 et I60, I61, I620, I629, I63, I64, I65, I66, G934, G81, G82 et G83 pour la CIM-10. Les femmes souffrant d'insuffisance rénale aiguë ont quant à elles été identifiées avec les codes 584, 586, 6693 pour la CIM-9 et N17, N990, N19, O904 pour la CIM-10. Les infections ou sepsis ont été identifiées avec les codes 6584, 6390, 7855, 9959 et 670 pour la CIM-9 et O411, O080, R57, R65 et O85 pour la CIM-10. Les transfusions ont été identifiées grâce aux codes d'interventions 1LZ19HHU1A, 1LZ19HHU9A, 1LZ19HMU1, 1LZ19HMU9, 1LZ19HHU1J, 1LZ19HHU9J et 1LZ35HHT7 provenant de la CCI et provenant de la CCA. Même chose pour les

hysterectomies qui ont été identifiées avec les codes de la CCI 80.2, 80.3, 80.4, 80.5 et 80.6 et le codes 86.42 pour la CCA.

8. Insuffisance hépatique aiguë : Altération aiguë de la fonction hépatocellulaire survenant en moins de 8 semaines, et sans maladie hépatique préexistante (50). Les codes de la CIM-9 utilisés afin de les identifier sont 570 et 646.7 et les codes K72 et O26.6 pour ceux de la CIM-10. ;
9. Hémorragie antepartum: Saignements vaginaux se produisant lors de la deuxième moitié de la grossesse (51). Les codes de la CIM-9 utilisés 661.0, 661.1,641.1,641.2,641.3,641.8,641.9 et le code de la CIM-10 utilisé est O46.0. ;
10. Hémorragie postpartum/ Hémorragie de la délivrance: Perte sanguine d’au moins 500 ml survenant dans les 24 heures qui suivent l'accouchement (52). Les codes 666 et 758 de la CIM-9 ont été utilisés et le code O72 de la CIM-10. ;
11. Grossesse multiple : Développement simultané de plusieurs fœtus dans l'utérus (Larousse médical 2006, p.430). Les indicateurs maternels présents dans le dossier médical de chaque femme ont permis d’identifier les grossesses multiples.

3.5.3 Variables d’ajustement

1. Âge de la mère : L’âge maternel était indiqué pour chaque femme à chacune de leur grossesse grâce à leur date de naissance et la date de leur hospitalisation pour un accouchement ou une grossesse ectopique. L’âge a par la suite été traité comme une variable catégorielle et les catégories moins de 25 ans, 26 à 34 ans et plus de 35 ans ont été créées.

2. Gravidité : La gravidité est le nombre de grossesses antérieures en incluant les grossesses ectopiques. Dans cette étude, la gravidité est le nombre total d’hospitalisations de chaque femme pour une grossesse, peu importe si la grossesse a été menée à terme ou si elle était ectopique. La variable pour la gravidité a été créée en additionnant le nombre de fois où chaque femme a été hospitalisée pour une grossesse ectopique ou un accouchement. Une variable de

gravidité a été associée à chacune des hospitalisations. Cette variable a ensuite été catégorisée en fonction du nombre de grossesses et les femmes qui ont eu 3 grossesses et plus ont été regroupées dans la même catégorie. Il s'agit d'une variable catégorielle.

3. Comorbidité : Les comorbidités utilisées dans cette étude sont l'obésité, l'hypertension et le diabète. Les femmes étaient considérées comme ayant une comorbidité au moment où une de ces trois conditions figuraient dans leur dossier médical. Pour l'obésité, les codes diagnostics de la CIM-9 utilisés sont 278.0 et 649.1 et le code diagnostic de la CIM-10 est le E66. Pour l'hypertension, les codes de la CIM-9 utilisés sont 401, 402, 403, 404, 405, 6420, 6421, 6422 et le 6427. Pour la CIM-10, les codes I10, I11, I12, I13, I15, O10 et O11 ont été utilisés. Les femmes diabétiques ont quant à elles été identifiées à l'aide des codes 249, 250 et 6480 qui proviennent de la CIM-9 et E10, E11, E13, E14, O245, O246 et O247 qui proviennent de la CIM-10. La variable comorbidité a alors été créée et traitée comme une variable binaire en incluant les femmes qui souffraient d'obésité, d'hypertension et/ou de diabète.

4. Indice de défavorisation : L'indice de défavorisation matérielle est défini par la proportion de personnes sans diplômes d'études secondaires, par la proportion de personne sans emploi et le revenu moyen par personne (53). Le code postal associé au lieu de résidence de chaque femme a un indice de défavorisation matérielle qui lui est associé allant de favorisé (quintile 1) à défavorisé (quintile 5). Six catégories ont été créées pour cette variable : indice de défavorisation favorisé (quintile 1), modéré-favorisé (quintile 2), modéré (quintile 3), modéré-défavorisé (quintile 4), défavorisé (quintile 5) et inconnu pour les femmes qui n'avaient pas de code postal dans leur dossier. Il s'agit d'une variable catégorielle.

5. Lieu de résidence : Dans le cadre de cette étude, le lieu de résidence indique si la femme vit en milieu urbain ou en milieu rural. Cette information est disponible grâce au code postal dans le dossier médical. Le lieu de résidence a été traité comme une variable binaire.

6. Période de temps : La période de temps a été déterminée à l'aide de la date de l'hospitalisation pour la grossesse ectopique ou de l'accouchement. Les années des hospitalisations ont été catégorisées en 3 catégories : 1989 à 1999, 2000 à 2009 et 2010 et plus. Il s'agit donc d'une variable catégorielle.

3.5 Fidélité et validité de l'instrument de mesure

Plusieurs études ont déjà utilisé la base de données provinciales MED-ECHO et la validité de cette base de données et des codes qu'elle utilise a déjà été démontrée (54–56) . Une étude s'étant intéressée à la validité et la fidélité des codes de la CIM-9 afin d'étudier les problèmes de santé en périnatalité a démontré que les codes utilisés dans la présente étude avaient une bonne sensibilité et spécificité (57). La présente étude utilise également les codes de la CIM-10 qui partagent la même validité que ceux des codes de la CIM-9 (55).

3.7 Analyses statistiques

3.7.1 Analyses descriptives

Les analyses descriptives visent à répondre au premier objectif qui est de dresser un portrait des femmes québécoises ayant été hospitalisées pour une grossesse ectopique de 1989 à 2014. Les caractéristiques des femmes ayant eu grossesse ectopique ont été comparées aux caractéristiques des femmes ayant mené à terme leur(s) grossesse(s). Ces analyses incluent toutes les hospitalisations pour une grossesse ectopique ou un accouchement de 1989 à 2014. Pour chacun des groupes, le nombre de femmes en fonction de l'âge, de la gravidité (le nombre total de grossesses antérieures incluant les ectopiques), des comorbidités (obésité, hypertension, diabète), du lieu de résidence, de l'indice de défavorisation et de l'année de l'hospitalisation a été rapporté. Le taux de grossesses ectopiques par 1000 accouchements a ensuite été calculé en ayant au numérateur le nombre de grossesses ectopiques de 1989 à 2014 et en ayant au dénominateur le nombre d'accouchements de 1989 à 2014 associés à chaque caractéristique. Les femmes peuvent avoir été analysées plus d'une fois dans ces analyses

3.7.2 Régressions log-binomiales

Une première régression log-binomiale a été effectuée afin de répondre au deuxième objectif qui est de déterminer l'association entre une grossesse ectopique et les problèmes de santé reproductive lors de la prochaine grossesse. L'association étudiée est celle entre la grossesse ectopique et les problèmes de santé lors de la première grossesse menée à terme. Les problèmes

de santé reproductive étudiés sont les naissances prématurées, le faible poids à la naissance (moins de 2500 g), le très faible poids à la naissance (moins de 1500 g), la prééclampsie, l'hématome rétroplacentaire, les césariennes, les morbidités maternelles graves, le thromboembolisme, l'insuffisance hépatique aigüe, l'hémorragie antepartum, l'hémorragie postpartum et les grossesses multiples.

Pour ce faire, le risque relatif non ajusté et le risque relatif ajusté de chaque problème de santé reproductive ont été calculés avec un intervalle de confiance de 95%. Les variables d'ajustement sont l'âge, la gravidité, les comorbidités, l'indice de défavorisation, le lieu de résidence et la période de temps. Pour le groupe des femmes ayant mené à terme leur grossesse, la prévalence par 1000 naissances de 1989 à 2014 a été rapporté en utilisant au numérateur le nombre de femmes ayant souffert du problème de santé et au dénominateur, le nombre total de femmes. La prévalence est le nombre de personnes affectées présentes dans la population à un moment spécifique divisé par le nombre de personnes dans la population à ce moment spécifique (44). Même chose pour le groupe des grossesses ectopiques, la prévalence par 1000 grossesses ectopiques de 1989 à 2014 a été calculé en utilisant au numérateur le nombre de femme ayant souffert du problème de santé et au dénominateur le nombre total de femmes. Chaque femme a été analysée qu'une seule fois dans ces analyses.

Finalement, pour le troisième objectif qui est d'identifier les facteurs de risques maternels pouvant augmenter le risque de grossesse ectopique lors des grossesses suivantes, une deuxième régression log-binomiale a été effectuée. Les problèmes de santé maternelle étudiés sont les mêmes que lors de l'analyse précédente. Ces problèmes sont dorénavant considérés comme variables indépendantes (expositions) pouvant causer ou non une grossesse ectopique. Les grossesses ectopiques deviennent donc la variable dépendante à l'exposition à ces problèmes de santé. Le nombre de naissances et de grossesses ectopiques a été calculé pour chacun des problèmes de santé. Chez les femmes ayant eu une grossesse ectopique, le taux de grossesses ectopiques par 1000 accouchements a été calculé pour chacun des problèmes de santé. De ce fait, le numérateur est constitué du nombre de femmes ayant eu une grossesse ectopique de 1989 à 2014 et le dénominateur est le nombre d'accouchements associé au problème de santé de 1989 à 2014. Chaque femme a été analysée qu'une seule fois. Finalement, le risque relatif non ajusté et ajusté ont été calculés avec un intervalle de confiance de 95% en utilisant comme variables

d'ajustement l'âge, la gravité, les comorbidités, l'indice de défavorisation, le lieu de résidence et la période de temps.

Les analyses statistiques de cette étude ont été effectuées à l'aide du logiciel SAS version 9.3.

Chapitre 4 - Résultats

4.1 Analyses descriptives

4.1.1 Description de l'échantillon :

Le premier tableau dresse un portrait des femmes qui ont été hospitalisées pour un accouchement ou une grossesse ectopique de 1989 à 2014. Au total, 425 393 femmes de moins de 25 ans ont accouché dans un hôpital québécois et 5177 ont eu une grossesse ectopique. Les femmes de 25 à 34 ans constituent le groupe avec le plus d'accouchements rapportés avec un total de 1 278 655 et ont le nombre le plus élevé de grossesses ectopiques avec un total de 16 884. Par contre, lorsque rapporté par 1000 accouchements, elles ne représentent pas le groupe chez qui l'on retrouve le plus de grossesses ectopiques. Les femmes de 35 ans et plus sont quant à elles, le groupe chez lequel on retrouve le moins de grossesses avec un total de 253 205 accouchements et 6 263 grossesses ectopiques. Avec 24.7 grossesses ectopiques par 1000 accouchements, les femmes de 35 ans et plus constituent le groupe où les grossesses ectopiques ont été les plus fréquentes.

De 1989 à 2012, 1 117 572 femmes ont mené à terme une première grossesse, sans avoir d'historique de grossesse ectopique. Les femmes qui n'ont pas d'antécédent de grossesse sont les plus nombreuses à développer une grossesse ectopique avec 15 823 hospitalisations. Elles n'ont par contre pas le taux par 1000 accouchements le plus élevé avec un total de 14.2 grossesses ectopiques par 1000 accouchements. Les femmes qui ont déjà eu une grossesse sont quant à elles moins nombreuses que le groupe précédent à avoir une grossesse ectopique et rapporte le plus faible taux par 1000 accouchements avec un total de 12.9 grossesses ectopiques par 1000 accouchements. À partir des femmes qui en ont déjà eu deux, on peut constater une diminution tant du côté du nombre d'accouchements avec un total de 170 034 que du nombre de grossesses ectopiques qui a diminué à 3292. Cependant, le taux par 1000 accouchements a augmenté à 19.4 grossesses ectopiques par 1000 accouchements. Cette tendance se répète chez les femmes ayant déjà eu 3 grossesses et plus chez qui 54 977 accouchements et 1269 grossesses ectopiques ont été

rapportés. Ce groupe détient le taux par 1000 accouchements le plus élevé avec 23.1 grossesses ectopiques par 1000 accouchements.

Les femmes n'ayant pas eu de comorbidités lors de leur grossesse ectopique sont les plus nombreuses avec un total de 27 989 contre 335 qui ont souffert de comorbidités. Le taux par 1000 accouchements est également deux fois plus élevé chez celles n'ayant pas eu de comorbidités avec 14.7 grossesses ectopiques par 1000 accouchements contre 7.1 grossesses ectopiques par 1000 accouchements chez celles en ayant eu.

L'indice de défavorisation ne semble pas jouer un rôle quant au nombre d'accouchements et de grossesses ectopiques. Les chiffres varient peu d'un groupe à l'autre, sauf pour les femmes dont il est inconnu, ce qui démontre que peu importe leur indice de défavorisation, les femmes québécoises ne sont pas plus nombreuses à mener à terme une grossesse ou à avoir une grossesse ectopique. Même si la différence est faible, les femmes provenant d'un milieu modéré à désavantagé sont celles ayant le taux par 1000 accouchements le plus élevé avec 14.8 grossesses ectopiques par 1000 accouchements comparativement aux femmes d'un milieu avantagé qui ont 13.3 grossesses ectopiques par 1000 accouchements. Les femmes dont il est inconnu sont moins nombreuses à avoir eu une grossesse ectopique avec un total de 1898 mais sont également les moins nombreuses à avoir accouché avec un total de 117 183. Leur taux par 1000 accouchements est le plus élevé avec 16.2 grossesses ectopiques par 1000 accouchements.

Une faible disparité existe également entre les femmes vivant en milieu urbain et celles vivant en milieu rural. Un total de 1 514 768 accouchements et de 22 013 grossesses ectopiques se sont déroulés en milieu urbain alors que 377 720 accouchements et 5 250 grossesses ectopiques ont eu lieu en milieu rural. Pour ces deux groupes, la différence dans les taux de grossesses ectopiques par 1000 accouchements est presque nulle. Il y a eu 14.5 grossesses ectopiques par 1000 accouchements en milieu urbain ce qui est légèrement supérieur au nombre en milieu rural qui est de 13.9 grossesses ectopiques par 1000 accouchements.

Les résultats concernant le nombre d'accouchements et de grossesses ectopiques selon la période de temps démontrent une tendance intéressante qui a été préalablement prédite dans la

recension des écrits. On remarque que la période de 1989 à 1999 est celle ayant le nombre le plus élevé d'accouchements et de grossesses ectopiques. Au total, il y a eu 947 195 accouchements et 16 390 grossesses ectopiques, ce qui représente un taux de 17.3 grossesses ectopiques par 1000 accouchements. Le nombre de grossesses ectopiques est nettement supérieur à celui des années 2000 à 2009 où il a diminué à 9277. Avec un nombre total de 756 682 accouchements, le taux par 1000 accouchements a diminué à 12.3 grossesses ectopiques par 1000 accouchements.

Finale­ment, pour la période de 2010 à 2014, le nombre d'accouchements et de grossesses ectopiques a continué de diminuer, passant à 253 376 accouchements et 2 657. Le taux par 1000 accouchements a diminué à 10.5 grossesses ectopiques par 1000 accouchements. Par contre, pour cette période de temps, le plus faible nombre d'années prises en compte à cause de la fin de la cohorte peut expliquer une partie de cette diminution. Néanmoins, on constate que de 1989 à 2012, le nombre de grossesses ectopiques a nettement diminué. Les résultats permettent également de constater qu'il y a eu 1 957 253 naissances et 28 324 grossesses ectopiques au Québec et 14.5 grossesses ectopiques par 1000 accouchements de 1989 à 2014.

Tableau I Caractéristiques des femmes hospitalisées pour une grossesse ectopique de 1989 à 2014

	Nombre total d'accouchements	Nombre de grossesses ectopiques	Taux de grossesses ectopiques par 1000 accouchements
Âge par années			
< 25 ans	425 393	5177	12,2
25-34 ans	1 278 655	16 884	13,3
≥ 35 ans	253 205	6263	24,7
Gravidité			
0	1 117 572	15 823	14,2
1	614 670	7940	12,9
2	170 034	3292	19,4
≥ 3	54 977	1269	23,1
Comorbidité*			
Oui	47 421	335	7,1
Non	1 909 832	27 989	14,7
Indice de défavorisation			
Favorisé	346 705	4597	13,3
Modéré-favorisé	368 977	5194	14,1
Modéré	369 753	5275	14,3
Modéré-défavorisé	370 798	5500	14,8
Défavorisé	383 837	5860	15,3
Inconnu	117 183	1898	16,2
Lieu de résidence			
Urbain	1 514 768	22 013	14,5
Rural	377 720	5 250	13,9
Période de temps			
1989-1999	947 195	16 390	17,3
2000-2009	756 682	9277	12,3
≥ 2010	253 376	2657	10,5
Total	1 9527 253	28 324	14,5

*Obésité, hypertension, diabète

4.2 Les problèmes de santé reproductive suite à une grossesse ectopique

Le deuxième tableau illustre les problèmes de santé reproductive chez les femmes lors de leur première grossesse menée à terme. Il compare les femmes ayant mené à terme leur deuxième grossesse après avoir eu une première grossesse qui était ectopique et celles qui ont mené à terme leur première grossesse. Le taux du problème de santé dans chaque groupe a été rapporté sur 1000 et les risques relatifs ont été calculés avec un intervalle de confiance de 95%. Un risque ajusté non-ajusté a été calculé ainsi qu'un autre ajusté en fonction de l'âge, du lieu de résidence (rural ou urbain), de l'indice de défavorisation, de la période de temps et des comorbidités.

La première issue étudiée est celle des naissances prématurées. Chez les femmes ayant déjà eu une grossesse ectopique, 123 femmes sur 6 404 femmes ont donné naissance prématurément. Au total, chez les femmes ayant déjà eu une grossesse ectopique, 112 femmes ont donné naissance prématurément ce qui représente 19.2 femmes par 1000 grossesses ectopiques. Les femmes ayant eu une première grossesse ectopique ont un risque relatif non ajusté de 1.58 (IC à 95%, 1.33 à 1.88) et un risque relatif ajusté de 1.65 (IC à 95%, 1.39 à 1.97) lorsque comparées aux femmes ayant menée à terme leur première grossesse. Les femmes ayant déjà eu une grossesse ectopique sont donc 1.58 fois plus à risque de donner naissance prématurément que les femmes n'en ayant jamais eu et 1.65 fois lorsque le risque relatif est ajusté pour l'âge, le lieu de résidence, l'indice de défavorisation, la période de temps et les comorbidités. Ensuite, elles sont plus à risque de donner naissance à un enfant ayant un poids inférieur à 2500 g avec un risque relatif non ajusté de 1.24 (IC à 95%, 1.14 à 1.35) et un risque relatif ajusté de 1.28 (IC à 95%, 1.16 à 1.38). La même chose se produit pour les nouveaux nés ayant un poids inférieur à 1500 g. Leur risque relatif non ajusté est donc de 1.48 (IC à 95%, 1.22 à 1.79) et de 1.56 (IC à 95%, 1.29 à 1.89) avec les variables d'ajustement. Quant à l'hématome rétroplacentaire, les femmes ayant eu une première grossesse qui était ectopique avaient un risque relatif de 1.27 (IC à 95%, 1.09 à 1.49) et de 1.36 (IC à 95%, 1.17 à 1.59) avec les variables d'ajustement.

Les résultats démontraient également un risque plus élevé pour l'accouchement par césarienne avec un risque relatif de 1.21 (IC à 95%, 1.16 à 1.26) lorsque non ajusté et de 1.30 (IC à 95%, 1.15 à 1.36) avec les variables d'ajustement. Pour la morbidité maternelle sévère, leur risque relatif non ajusté est de 1.11 (IC à 95%, 1.05 à 1.18) et de 1.17 (IC à 95%, 1.10 à 1.24) lorsqu'il est ajusté.

Les femmes ayant eu une grossesse ectopique sont également plus à risque de souffrir d'hémorragie antepartum. Lorsque non-ajusté, le risque relatif leur étant associé fût de 1.35 (IC à 95%, 1.18 à 1.54) et de 1.43 (1.25 à 1.63) avec les variables d'ajustement. Finalement, avec un risque relatif non ajusté de 1.31 (IC à 95%, 1.08 à 1.57) et un risque relatif ajusté de 1.41 (IC à 95%, 1.17 à 1.69), elles sont 31% plus à risque d'avoir une grossesse multiple et de 41% avec les variables d'ajustement. En somme, lorsque l'on prend en compte les risques relatifs non ajusté et ajusté, les femmes ayant eu une grossesse ectopique sont plus à risque de donner naissance prématurément, de donner naissance à un nouveau-né de faible et très faible poids, de souffrir d'hématome rétroplacentaire, d'accoucher par césarienne, de souffrir de morbidités maternelles graves, d'avoir une hémorragie antepartum et finalement, de donner naissance à plus d'un enfant.

Quant à la prééclampsie, les femmes ayant eu une première grossesse ectopique y sont plus à risque seulement avec les variables d'ajustement. Le risque relatif ajusté est de 1.22 (IC à 95%, 1.10 à 1.36) alors qu'il est de 1.11 (IC à 95%, 1.00 à 1.23) sans les variables d'ajustement.

Finalement, les résultats démontrent que l'insuffisance hépatique aigüe, le thromboembolisme et les hémorragies postpartum ne représentent pas des problèmes de santé reproductive pour lesquels les femmes ayant eu une grossesse sont plus à risque de souffrir lors de leur prochaine grossesse.

Tableau II Comparaison des problèmes de santé vécus à la première grossesse chez les femmes ayant eu une première grossesse ectopique aux femmes ayant mené à terme leur première grossesse de 1989 à 2014

	Grossesses ectopiques (n = 6404)		Grossesses menées à terme (n = 1 101 749)			
	Nombre d'événements	Taux par 1000 grossesses ectopiques	Nombre d'événements	Taux par 1000 naissances	Risque relatif non- ajusté (IC à 95%)	Risque relatif ajusté (IC à 95%)
Naissance prématurée	123	19.2	13 395	12.2	1.58 (1.33-1.88)	1.65 (1.39-1.97)
Faible poids à la naissance < 2500g	480	75.0	66 633	60.5	1.24 (1.14-1.35)	1.28 (1.16-1.38)
Très faible poids à la naissance < 1500g	104	16.2	12 087	11.0	1.48 (1.22-1.79)	1.56 (1.29-1.89)
Prééclampsie	334	52.2	51 990	47.2	1.11 (1.00- 1.23)	1.22 (1.10-1.36)
Hématome rétroplacentaire	155	24.2	0	0	1.27 (1.09-1.49)	1.36 (1.17-1.59)
Césarienne	1631	254.7	231 930	210.5	1.21 (1.16-1.26)	1.30 (1.25-1.36)
Morbidité maternelle Grave	958	149.6	148 474	134.8	1.11 (1.05-1.18)	1.17 (1.10-1.24)
Insuffisance hépatique Aigüe	13	2	2034	1.8	1.10 (0.64-1.90)	1.42 (0.83-2.46)
Thromboembolisme	4	0.6	580	0.5	1.19 (0.44-3.17)	1.22 (0.46-3.27)
Hémorragie antepartum	214	33.4	27 295	24.8	1.35 (1.18-1.54)	1.43 (1.25-1.63)
Hémorragie postpartum	370	57.8	61 603	55.9	1.03 (0.94-1.14)	1.08 (0.98-1.19)
Naissance multiple	110	17.2	14 434	13.1	1.30 (1.08-1.57)	1.41 (1.17-1.69)

*Ajusté pour l'âge, le lieu de résidence, l'indice de défavorisation, la période de temps et les comorbidités.

4.3 Le risque de grossesse ectopique suite à une grossesse problématique

Le dernier tableau répond au troisième objectif qui est d'identifier les facteurs de risques maternels pouvant augmenter le risque de grossesse ectopique lors des grossesses suivantes. Les femmes ayant reçu le diagnostic d'un problème de santé lors de leur grossesse et celles ayant eu une grossesse en bonne santé sont comparées afin de déterminer si ce problème a augmenté le risque de développer une grossesse ectopique lors de leur prochaine grossesse.

Les naissances prématurées représentent le premier facteur de risque maternel pour une grossesse ectopique. Les naissances prématurées ont rapporté un risque relatif non ajusté de 1.34 (IC à 95%, 1.14 à 1.57) et de 1.35 (IC à 95%, 1.15 à 1.58) lorsqu'il est ajusté. Le taux de femmes ayant eu une grossesse ectopique est également un peu plus élevé chez celles ayant donné naissance prématurément avec un taux par 1000 accouchements de 11.05 grossesses ectopiques/1000 naissances contre 8.53/1000 accouchements pour celles qui ont donné naissance à terme. Ensuite, les femmes qui ont donné naissance à un bébé ayant un poids inférieur à 2500 g ont un risque relatif non-ajusté de 1.30 (IC à 95%, 1.20 à 1.40) lorsque comparées aux femmes ayant donné naissance à un bébé de poids supérieur. Ce risque relatif est de 1.28 (IC à 95%, 1.18 à 1.39) avec les variables d'ajustement. Le taux par 1000 accouchements est à peine plus élevé dans les deux groupes, avec un taux de 9.94 grossesses ectopiques/1000 accouchements chez les femmes ayant eu un bébé pesant moins de 2500 g contre 8.47 grossesses ectopiques/1000 accouchements chez celles qui ont donné naissance à un bébé de poids régulier. Le risque relatif est plus élevé chez celles dont le bébé pesait moins de 1500 g chez qui est de 1.38 (IC à 95%, 1.17 à 1.63) sans les variables d'ajustement. Le risque relatif est de 1.39 (IC à 95%, 1.18 à 1.65) avec les variables d'ajustement. Dans ce cas-ci, le taux de grossesse ectopique est plus élevé que dans le cas précédent et il augmente à 11.42 grossesses ectopiques/1000 accouchements chez les femmes ayant donné naissance à un bébé pesant moins de 1500 g et de 8.53 grossesses ectopiques/1000 accouchements chez celles dont le bébé avait un poids régulier.

Les femmes ayant eu une césarienne ont quant à elles un risque relatif pour développer une grossesse ectopique de 1.13 (IC à 95%, 1.07 à 1.18) lorsqu'elles sont comparées à celles ayant

accouché par voie vaginale. Ce risque relatif est de 1.20 (IC à 95%, 1.14 à 1.26) avec les variables d'ajustement. Leur taux de grossesses ectopiques par 1000 accouchements est de 8.24 grossesses ectopiques/1000 accouchements chez celles en ayant eu une et de 8.34 grossesses ectopiques/1000 accouchements chez celles ayant eu un accouchement régulier. Chez les femmes ayant souffert d'hémorragie antepartum, elles ont un risque relatif non-ajusté de 1.20 (IC à 95%, 1.06 à 1.36) et de 1.26 (IC à 95%, 1.12 à 1.43) avec les variables d'ajustement. Le taux de grossesses ectopiques par 1000 accouchements est de 9.23 grossesses ectopiques/1000 accouchements contre 8.54 grossesses ectopiques/1000 accouchements. Finalement, ce sont les femmes ayant eu une naissance multiple qui ont le risque relatif le plus élevé parmi les problèmes présents dans ce tableau, car le risque relatif non-ajusté est de 1.50 (IC à 95%, 1.22 à 1.84) et de 1.51 (IC à 95%, 1.23 à 1.85) quand il est ajusté. Néanmoins, leur taux par 1000 accouchements est le moins élevé avec 6.24 grossesses ectopiques/1000 accouchements contre 8.55 grossesses ectopiques/1000 accouchements.

L'hématome rétroplacentaire représente un facteur de risque seulement avec les variables d'ajustement. Les femmes en ayant souffert ont un risque relatif ajusté de développer une grossesse ectopique de 1.22 (IC à 95%, 1.06 à 1.41). Il n'existe par contre pas de grande différence entre les taux de grossesses ectopiques par 1000 accouchements entre les deux groupes. Celles en ayant souffert ont un taux de 8.97 grossesses ectopiques/1000 accouchements alors celui des femmes n'en ayant pas souffert est de 8.55 grossesses ectopiques/1000 accouchements, ce qui représente une différence qui est presque nulle. Le deuxième problème est celui des morbidités maternelles graves qui, avec les variables d'ajustement, engendrent un risque relatif de 1.10 (IC à 95%, 1.03 à 1.16). Lorsque l'on regarde le taux de grossesses ectopiques par 1000 accouchements, la différence est presque nulle avec 8.77 grossesses ectopiques/1000 accouchements chez celles en ayant souffert contre 8.53 grossesses ectopiques/1000 accouchements chez celles ayant été en bonne santé lors de leur grossesse.

Lorsqu'elles sont ajustées pour l'âge, la gravidité, les comorbidités, le lieu de résidence, l'indice de défavorisation et la période de temps, les morbidités maternelles sévères représentent un facteur de risque maternel. Sans ces variables d'ajustement, elles ne représentent pas un facteur

de risque maternel. La littérature actuelle ne permet pas d'expliquer ces résultats. Il s'agit du seul problème de santé qui est un facteur de risque seulement avec les variables d'ajustement.

Plusieurs problèmes de santé se sont avérés ne pas être des facteurs de risques maternels avec et sans les variables d'ajustement. C'est le cas de la prééclampsie, de l'insuffisance hépatique aiguë, du thromboembolisme et de l'hémorragie postpartum pour lesquels les femmes en ayant souffert ne sont pas plus à risque de développer une grossesse ectopique dans le futur lorsque comparées aux femmes ayant eu une grossesse sans problème. La prééclampsie est le seul problème de santé dont le risque était plus élevé pour les femmes ayant eu une grossesse ectopique qui ne représente pas un facteur de risque maternel pour développer une grossesse ectopique.

Tableau III Facteurs de risques maternels associés au risque de grossesse ectopique de 1989 à 2014

	Grossesses menées à terme (n = 1 101 749)		Taux de grossesses ectopiques par 1000 accouchements	Grossesses ectopiques (n = 9430)	
	Nombre d'accouchements	Nombre de grossesses ectopiques		Risque relatif non ajusté (IC à 95%)	Risque relatif ajusté (IC à 95%)
Naissance prématurée					
Oui	13 395	148	11.05	1.34 (1.14-1.57)	1.35 (1.15-1.58)
Non	1 088 276	9281	8.53	Référence	Référence
Faible poids à la naissance					
Oui	66 633	662	9.94	1.30 (1.20-1.40)	1.28 (1.18-1.39)
Non	1 034 933	8767	8.47	Référence	Référence
Très faible poids à la naissance					
Oui	12 087	138	11.42	1.38 (1.17-1.63)	1.39 (1.18-1.65)
Non	1 089 479	9291	8.53	Référence	Référence
Prééclampsie					
Oui	51 900	397	7.64	0.93 (0.84-1.02)	0.96 (0.87-1.06)
Non	1 049 759	9033	8.60	Référence	Référence
Hématome rétroplacentaire					
Oui	20 954	188	8.97	1.15 (1-1.33)	1.22 (1.06-1.41)
Non	1 080 795	9242	8.55	Référence	Référence
Césarienne					
Oui	231 930	1910	8.24	1.13 (1.07-1.18)	1.20 (1.14-1.26)
Non	869 819	7250	8.34	Référence	Référence
Morbidité maternelle sévère					
Oui	148 474	1302	8.77	1.06 (0.99-1.11)	1.10 (1.03-1.16)
Non	953 275	8128	8.53	Référence	Référence
Insuffisance hépatique aigüe					
Oui	2 034	12	5.90	0.96 (0.54-1.66)	1.02 (0.58-1.79)
Non	1 099 715	9418	8.56	Référence	Référence
Thromboembolisme					
Oui	580	5	8.62	1.29 (0.54-3.08)	1.30 (0.53-3.10)
Non	1 101 169	9425	8.56	Référence	Référence
Hémorragie antepartum					
Oui	27 295	252	9.23	1.20 (1.06-1.36)	1.26 (1.12-1.43)
Non	1 074 454	9178	8.54	Référence	Référence
Hémorragie postpartum					
Oui	61 603	554	8.99	1.05 (0.97-1.14)	1.06 (0.98-1.16)
Non	1 040 146	8876	8.53	Référence	Référence
Naissance multiple					
Oui	14 434	90	6.24	1.50 (1.22-1.84)	1.51 (1.23-1.85)
Non	1 070 033	9154	8.55	Référence	Référence

*Ajusté pour l'âge, le lieu de résidence, l'indice de défavorisation, la période de temps et les comorbidités

Chapitre 5 – Discussion

Les résultats de cette étude apportent de nouvelles connaissances concernant les grossesses ectopiques. Pour la première fois, un portrait des femmes ayant eu une grossesse ectopique au Québec de 1989 à 2014 a été dressé et ce portrait démontre que les femmes ayant eu une grossesse ectopique sont plus âgées, ont eu au moins 3 grossesses (ectopique ou menée à terme) dans le passé, ne souffrent pas de comorbidité et sont plus nombreuses à avoir été hospitalisées de 1989 à 1999. Contrairement aux études américaines, il n'existe pas d'écart important en fonction du lieu de résidence ou de l'indice défavorisation associé à leur code postal. Plus précisément, la différence dans le nombre de grossesses ectopiques chez les femmes vivant en ville ou à la campagne ou entre les femmes vivant en milieu favorisé ou défavorisé est minime.

Ce sont toutefois les résultats du deuxième et troisième objectif qui s'avèrent être les plus innovateurs. Cette étude a démontré pour la première fois que les femmes ayant eu une première grossesse qui était ectopique sont plus à risque de donner naissance à un nouveau-né de faible et très faible poids, de souffrir d'hématome rétroplacentaire, de morbidité maternelle sévère, d'hémorragie antepartum et d'avoir une naissance multiple. Les femmes ayant eu une grossesse ectopique sont également plus à risque de donner naissance prématurément, d'accoucher par césarienne et de souffrir de prééclampsie, ce qui avait déjà été rapporté dans une étude précédente. Les résultats de cette étude suggèrent également pour la première fois que ces mêmes problèmes de santé, à l'exception de la prééclampsie, représentent des facteurs de risque maternels pour développer une grossesse ectopique dans le futur.

5.1 Objectif 1 : Dresser un portrait des femmes québécoises ayant été hospitalisées pour une grossesse ectopique de 1989 à 2014

Le premier objectif de cette étude était de dresser un portrait des femmes québécoises ayant été hospitalisées pour une grossesse ectopique de 1989 à 2014. Les résultats obtenus auprès des femmes québécoises démontrent qu'elles partagent plusieurs similarités avec les autres femmes occidentales.

Premièrement, le nombre de grossesses ectopiques est le plus élevé chez les femmes de

25 à 34 ans. Ce groupe d'âge a également le nombre le plus élevé d'accouchements ce qui signifie que c'est au cours de cette tranche que les femmes québécoises sont le plus nombreuses à vivre une grossesse. Toutefois, lorsque le taux de grossesses ectopiques est rapporté par 1000 accouchements, les femmes de 35 ans et plus sont les plus nombreuses à avoir eu une grossesse ectopique avec un taux de 24.7 grossesses ectopiques par 1000 accouchements. Ceci s'explique par le fait que bien que les femmes soient plus nombreuses à avoir leurs enfants de 25 à 34 ans, le risque de grossesse ectopique augmente avec l'âge, faisant en sorte qu'elles sont plus fréquentes chez les femmes de 35 ans et plus. L'augmentation du nombre de grossesses ectopiques en fonction de l'âge maternel avait également été observée par l'Agence de la santé publique du Canada en 2008 (4).

Ensuite, les résultats stipulent que les grossesses ectopiques sont plus fréquentes chez les femmes ayant eu 3 grossesses et plus. Étant donné que dans cette étude seulement 0.38% des femmes ayant mené à terme leur première grossesse vont développer une grossesse ectopique à partir de la troisième grossesse, ce résultat est donc représentatif des femmes à risque de récurrence de développer une grossesse ectopique. Ces résultats sont cohérents avec la littérature actuelle selon laquelle les femmes ayant mené à terme au moins une grossesse seraient moins à risque de développer une grossesse ectopique dans le futur car elles ont déjà prouvé leur fertilité (40,58). Quant à celles ayant déjà eu une grossesse ectopique, elle seraient 3 fois plus à risque d'en refaire une et 16 fois plus à risque d'en avoir déjà eu deux (13).

Pour l'indice de défavorisation, contrairement aux études américaines, la différence est minime entre les femmes provenant de milieux avantagés et celles provenant de milieux modérément désavantagés. Les études américaines ayant associé cette caractéristique aux grossesses ectopiques affirmaient que les femmes provenant de milieux avantagés étaient moins à risque de développer une grossesse ectopique contrairement aux femmes provenant de milieux désavantagés (31,32). Or, une plus grande équité à l'accès aux soins de santé due à leur gratuité au Canada (59) peut expliquer le fait que nous n'observons pas cette tendance dans cette étude. Cela s'applique également à la facilité d'accès des soins de santé grâce qui contribuent à la minime différence entre les femmes en milieu rural et en milieu urbain.

Quant aux comorbidités, il s'avère que les femmes ayant eu une grossesse ectopique sont beaucoup plus nombreuses à ne pas souffrir d'obésité, de diabète ou d'hypertension. Cela explique donc l'absence de ces problèmes de santé dans la littérature sur les grossesses ectopiques.

Finalement, on remarque que le nombre de grossesses ectopiques de 1989 à 1999 était plus élevé qu'en 2000-2009 et après 2010. La provenance des données explique ces résultats car au cours des dernières années, les hospitalisations pour les grossesses ectopiques sont devenues moins courantes grâce au traitement oral par méthotrexate qui ne nécessite pas d'hospitalisation (43). La diminution de leur nombre en 2000-2009 et après les années 2010 est donc cohérente avec les résultats des études ayant utilisé les registres médicaux comme source de données (43). Cette diminution avait également été rapportée dans le rapport sur la santé périnatale au Canada de l'Agence de la santé publique du Canada en 2008. Il serait par contre intéressant de refaire une telle étude en utilisant également des données de femmes n'ayant pas été hospitalisées comme l'ont suggérés Trabert et ses collègues (43).

En somme, ces résultats suggèrent que les femmes de 35 ans et plus sont plus nombreuses à développer une grossesse ectopique. Étant donné qu'elles sont plus nombreuses à avoir eu 3 grossesses et plus, il est possible qu'elles soient particulièrement à risque de récurrence. Les faibles taux de grossesses ectopiques dans le futur chez celles ayant mené à terme leur première grossesse permettent d'émettre cette hypothèse. Les écarts entre les femmes vivant dans un milieu favorisé et celles vivant dans un milieu défavorisé sont minimes tout comme ceux des femmes vivant en milieu urbain et celles en milieu rural. Finalement, les femmes ont été plus nombreuses à être hospitalisées pour une grossesse ectopique de 1989 à 1999 et leur nombre a continué de diminué au fil des années.

5.2 Objectif 2 : Association entre une grossesse ectopique et les problèmes de santé reproductive lors de la prochaine grossesse

Le manque de connaissances quant aux problèmes de santé reproductive lors des futures grossesses chez les femmes ayant déjà eu une grossesse ectopique fait en sorte que cette étude est la première à étudier leur association avec plusieurs problèmes. C'est le cas du faible et très faible poids à la naissance, de l'hématome rétroplacentaire, des morbidités maternelles sévères, de l'hémorragie antepartum et des naissances multiples pour lesquelles aucune étude avait étudié leur lien avec les grossesses ectopiques et qui pourtant, se sont avérés être des problèmes de santé pour lesquels elles sont plus à risque. Les résultats de cette étude démontrent qu'il est important de s'y intéresser afin d'expliquer plus en profondeur les raisons pour lesquelles les femmes ayant eu une grossesse ectopique sont plus à risque d'en souffrir lorsque comparées aux femmes ayant mené à terme leur première grossesse.

Tout d'abord, cette étude démontre que les femmes ayant eu une première grossesse qui était ectopique sont plus à risque de donner naissance prématurément que les femmes ayant mené à terme leur première grossesse. Ces résultats concordent avec ceux d'une étude écossaise dans laquelle les femmes ayant eu une première grossesse qui était ectopique étaient plus à risque de donner naissance prématurément que celles ayant déjà mené à terme une grossesse (28). Bien que d'autres études seront nécessaires afin de mieux comprendre le lien qui unit ces deux problèmes, il est possible que l'âge plus avancé (14,60), le recours à la fécondation in vitro (61) et le tabagisme (62), qui sont également des facteurs de risque pour les grossesses ectopiques, contribuent à expliquer partiellement les résultats. D'autres analyses seront par contre nécessaires afin de confirmer ou infirmer ces hypothèses.

Les femmes ayant eu une première grossesse qui était ectopique sont également plus à risque de donner naissance à un nouveau-né de faible poids (moins de 2500 g) et de très faible poids (moins de 1500 g). Contrairement aux naissances prématurées, aucune étude a étudié l'association entre cette retombée et les grossesses ectopiques. Encore une fois, les facteurs de risque communs comme le tabagisme (18) et la fécondation in vitro (61) pourraient être des pistes

de réflexion potentielle afin d'expliquer l'association mais des études plus poussées devront être menées afin de confirmer cette association et pour expliquer ses mécanismes.

La prééclampsie est un autre problème de santé reproductive pour lequel elles sont plus à risque. En comparaison, l'étude écossaise citée précédemment avait également étudié le risque de prééclampsie chez les femmes ayant eu une première grossesse qui était ectopique et avait conclu qu'il s'agissait bel et bien d'un problème de santé pour lequel elles étaient plus à risque lorsque comparées aux femmes ayant mené à terme leur première grossesse (28). Le manque de littérature représente encore une fois un problème pour justifier les résultats et comprendre les raisons pour lesquelles elles sont plus à risque d'en souffrir seulement avec les variables d'ajustement. L'obésité, l'hypertension et le diabète représentent tous les trois des facteurs de risque pour la prééclampsie (63–65) mais tel que dit précédemment, il s'avère que les femmes de cette étude ayant eu une grossesse ectopique sont moins nombreuses à souffrir de ces comorbidités. D'autres études seront encore une fois nécessaires afin de mieux comprendre ces résultats.

L'hématome rétroplacentaire est un autre problème de santé pour lequel les femmes ayant eu une grossesse ectopique sont plus à risque mais l'association entre les deux n'a encore jamais été étudiée. Il n'est donc pas possible pour l'instant de connaître les causes de cette association. Par contre, l'âge maternel avancé (66) et le tabagisme (67) sont encore une fois des facteurs de risque que partagent ces deux problèmes mais il sera nécessaire d'étudier davantage cette association afin de mieux comprendre les liens qui les unissent.

Le manque de littérature sur le sujet vient également rendre ardu les explications pour le risque plus élevé d'accouchement par césarienne chez les femmes ayant eu une grossesse ectopique. L'étude écossaise est encore une fois la seule à s'y être intéressée et avait rapporté un rapport de cote ajusté de 3.93 (IC à 95%, 3.11 à 4.97) (28). Cependant, les chercheurs de cette étude ont été confrontés à la même difficulté que celle de cette étude où le manque de littérature rendait difficile le développement d'explications pour comprendre l'association entre les grossesses ectopiques et les césariennes. L'âge avancé de la mère (15) et le recours à des technologies de reproduction assistées (15) sont deux facteurs de risque pour les grossesses

ectopiques et les accouchements par césarienne mais encore une fois, d'autres études seront nécessaires pour confirmer et comprendre l'association.

Les morbidités maternelles graves regroupent un ensemble de complications médicales lors de la grossesse pouvant mener à la mort (49). Selon l'Agence de la santé publique du Canada, les causes les plus fréquentes de morbidités maternelles graves sont les transfusions sanguines avec ou sans maladie concomitante, l'arrêt ou insuffisance cardiaque, l'infarctus du myocarde ou œdème pulmonaire, l'embolisation ou ligature des vaisseaux pelviens ou suture de l'utérus et hémorragie post-partum et l'hystérectomie (68). Par contre, elles n'ont encore jamais été étudiées en lien avec les grossesses ectopiques et pourtant, la présente étude démontre que les femmes ayant eu une première grossesse qui était ectopique sont plus à risque d'en souffrir. L'âge maternel avancé (69) est encore une fois un facteur de risque partagé par les deux retombées mais le manque de littérature fait en sorte qu'il n'est pas possible de développer sur l'association qui les unit. Puisque les morbidités maternelles graves sont des complications pouvant causer la mort (49), un suivi clinique adapté aux femmes ayant eu une grossesse ectopique afin de prévenir ces complications serait nécessaire afin d'éviter le pire.

Les femmes ayant eu une grossesse ectopique se sont avérées être également plus à risque d'hémorragie antepartum lors de leur première grossesse. Les hémorragies antepartum ont préalablement été identifiées comme une conséquence au placenta abruptio (hématome rétroplacentaire) et au placenta praevia (70). Les études se sont surtout intéressées à cette complication comme une conséquence au placenta abruptio ou au placenta praevia ce qui fait en sorte que les facteurs de risque liés directement aux hémorragies antepartum sont peu documentés. Une étude italienne s'étant intéressée spécifiquement aux hémorragies antepartum avait conclu qu'environ la moitié des hémorragies antepartum étaient le résultat de causes indéterminées (70). Selon Yang, Wen, Phillips, Oppenheimer, Black et Walker, la placenta abruptio résulterait de facteurs de risque qui se développent au cours de la grossesse alors que la placenta praevia serait une conséquence de facteurs de risques qui ont précédé la grossesse (71). Puisque les femmes ayant eu une grossesse ectopique s'avéraient être plus à risque de souffrir d'hématome rétroplacentaire (placenta abruptio) à leur première grossesse, il est possible que les facteurs de risque communs à ces deux problèmes expliquent partiellement les résultats pour les

hémorragies antepartum. D'autres études seront par contre nécessaires afin de confirmer ou infirmer cette hypothèse. Quant aux facteurs de risque communs avec les femmes ayant souffert de placenta previa, on retrouve l'âge maternel avancé (72,73), avoir eu recours à des traitements d'infertilité (72,74), avoir déjà donné naissance par césarienne (72,73,75) et le tabagisme (73). Toutefois, comme pour la plupart des problèmes de santé étudiés, l'absence de littérature ne permet pas d'expliquer d'avantage les résultats.

Finalement, les femmes ayant eu une première grossesse qui était ectopique sont plus à risque d'avoir une naissance multiple lors de leur première grossesse menée à terme. Tout comme pour la plupart des problèmes abordés précédemment, aucune étude sur les grossesses ectopiques s'est intéressée aux risques des femmes d'avoir une naissance multiple dans le futur. Cependant, contrairement aux autres retombées, le lien entre les deux grâce au facteur de risque en commun, est un peu plus clair. Puisque les femmes développant une grossesse ectopique peuvent avoir de la difficulté à concevoir (10,40), la fécondation in vitro peut être une option intéressante afin de concrétiser leur projet familial bien que ces traitements augmentent leur risque d'en faire une (76).

L'association entre les naissances multiples et la fécondation in vitro a déjà été étudiée. Afin de détecter l'impact des traitements d'infertilité sur le nombre de naissances multiples, une autre étude américaine a comparé les données avant l'arrivée de ces traitements de 1966 à 1969 à celles de 1998 à 2011 car ce fût en 1998 que les lignes directrices visant la diminution du risque de naissances multiples pour ces traitements ont été élaborées (77). L'étude a conclu qu'en 2011, les traitements d'infertilité étaient responsables de 36% des naissances de jumeaux et de 77% des naissances de 3 enfants et plus. (77). Au Canada, les facteurs génétiques seraient davantage responsables des naissances de jumeaux alors que celles de triplets et de quadruplets seraient causés par les traitements d'infertilité (22).

La fécondation in vitro aura également permis d'augmenter le taux de succès de grossesses menées à terme chez les femmes ayant eu une grossesse ectopique (26) ce qui démontre que le recours à la fécondation in vitro est envisagé par les femmes ayant eu une grossesse ectopique. Il serait donc intéressant dans une prochaine étude de comparer les femmes ayant conçu

spontanément à celles ayant eu recours à la fécondation in vitro afin de déterminer si les traitements de fertilité expliquent pourquoi les femmes ayant eu une grossesse ectopique sont plus à risque d'avoir une naissance multiple dans le futur.

En conclusion, les résultats du dernier objectif démontrent bel et bien que les femmes ayant eu une première grossesse qui était ectopique sont plus à risque de développer certains problèmes de santé lors de leur première grossesse que les femmes ayant mené à terme leur première grossesse. Cette étude confirme les résultats d'une étude précédente selon laquelle elles étaient plus à risque de donner naissance prématurément et d'accoucher par césarienne. De nouvelles connaissances ont été produites en démontrant qu'elles sont aussi plus à risque de donner naissance à un enfant de faible ou très faible poids, de souffrir d'hématome rétroplacentaire, d'hémorragie antepartum et d'avoir une grossesse multiple. D'autres études seront essentielles afin de confirmer ou infirmer ces résultats. Ces études permettraient également de mieux comprendre les mécanismes qui unissent les grossesses ectopiques et ces problèmes de santé.

5.4 Objectif 3 : Les problèmes de santé reproductive comme facteurs de risque pour une grossesse ectopique

Les résultats du dernier objectif qui est d'identifier les facteurs de risques reproductifs pouvant augmenter le risque de grossesse ectopique lors des grossesses suivantes démontrent que les problèmes de santé pour lesquels les femmes ayant eu une grossesse ectopique sont plus à risque représentent également un facteur de risque pour développer une grossesse ectopique dans le futur, à l'exception de la prééclampsie. En effet, les problèmes de santé maternelle qui augmenteraient le risque de grossesse ectopique lors de la grossesse suivante figurent presque tous dans les résultats précédents. Cette situation est également vraie pour les problèmes de santé reproductive qui n'étaient pas associés aux grossesses ectopiques. Cette tendance suggère la possibilité que les facteurs de risque communs aux grossesses ectopiques et aux différents problèmes de santé influencent la trajectoire future de leur santé reproductive.

Cette étude a démontré pour la première fois que les femmes ayant donné naissance prématurément et ayant donné naissance à un nouveau-né de faible et de très faible poids sont plus à risque d'avoir une grossesse ectopique dans le futur que celles qui ont accouché à terme et dont le nouveau-né n'avait pas un poids inférieur. L'absence d'études sur le sujet fait encore une fois en sorte qu'il n'est pas possible de détailler d'avantage l'association mais l'âge maternel avancé (14,78) et le tabagisme (19,20,71–73) sont deux facteurs de risque communs qui pourraient être étudiés afin de vérifier s'ils jouent un rôle entre ces deux retombées.

Cette étude démontre également que les femmes ayant accouché par césarienne sont plus à risque de développer une grossesse ectopique que celles n'y ayant pas eu recours avec un risque relatif non ajusté de 1.13 (IC à 95%, 1.07 à 1.18) et un risque relatif ajusté de 1.20 (IC à 95%, 1.14 à 1.26). Le risque de grossesse ectopique suite à une césarienne demeure par contre un sujet pour lequel les conclusions divergent d'une étude à l'autre et les mécanismes expliquant ce phénomène demeurent méconnus. Une étude menée en 1996 en Finlande avait rapporté un risque relatif un peu plus élevé à celui de cette étude en comparant les femmes ayant eu une césarienne à celles n'en ayant pas eu (82). Les femmes primipares et multipares ayant eu une césarienne avaient un risque relatif de 1.28 et seulement 2% d'entre elles avaient déjà eu une grossesse ectopique dans le passé, ce qui amène à supposer qu'elles n'étaient pas à risque avant leur césarienne (82). Une autre étude s'étant déroulée la même année aux États-Unis avait quant à elle eu un risque relatif faible, même en ajustant pour l'âge, la parité, le statut marital, les maladies inflammatoires pelviennes, l'infertilité et le tabagisme (83). Plus récemment, en 2014, des chercheurs danois ont affirmé que les femmes ayant eu une césarienne étaient légèrement plus à risque (84). L'année précédente, la même équipe de chercheurs avaient rapporté qu'il n'y avait pas d'association entre le recours à la césarienne et le développement d'une grossesse ectopique lors de la grossesse suivante suite à une méta-analyse de 13 études portant sur le sujet (85). Il sera donc nécessaire de mener davantage d'études sur le sujet afin de conclure s'il existe bel et bien un lien entre ces deux phénomènes.

Les hémorragies antepartum se sont avérées être également un facteur de risque pour développer une grossesse ectopique. Les hémorragies antepartum comprennent l'hématome retroplacentaire (placenta abruptio) qui dans le cadre de cet objectif, représente un facteur de

risque seulement avec les variables d'ajustement. D'autres études seront par contre nécessaires afin d'expliquer ces résultats.

Un des seuls problèmes de santé qui avait déjà été lié à une augmentation du risque de grossesse ectopique dans le futur est l'hémorragie postpartum. Dans une étude portant sur les conséquences d'une hémorragie postpartum sur la santé, 3.43% des femmes en ayant souffert avaient développé une grossesse ectopique dans le futur (86). Les techniques employées afin de contrôler l'hémorragie postpartum feraient en sorte que les femmes sont plus nombreuses à nécessiter des traitements d'infertilité afin de concevoir à nouveau (87). Il est donc surprenant que les hémorragies postpartum ne soient pas un facteur de risque dans cette étude.

Finalement, les femmes ayant eu une grossesse multiple se sont également avérées être plus à risque de développer une grossesse ectopique que les femmes ayant eu une grossesse unique. Encore une fois, les femmes en ayant développé une, partagent des facteurs de risque communs avec les femmes ayant eu une grossesse ectopique notamment ceux d'être plus âgées (4,16) et d'avoir recours à des traitements d'infertilité (77). Une hypothèse pour expliquer ces résultats serait que les femmes ayant eu une grossesse multiple et une grossesse ectopique par la suite sont des femmes plus âgées ayant eu recours à la fécondation in vitro à leur première grossesse et à la suivante. Une deuxième hypothèse est que ces femmes étaient naturellement prédisposées à avoir de la difficulté à concevoir, faisant en sorte qu'elles ont eu recours à la fécondation in vitro à leur première grossesse. La grossesse ectopique subséquente est le résultat des anomalies tubaires qui les ont empêchées de concevoir naturellement. En démontrant pour la première fois que les femmes ayant eu une naissance multiple sont plus à risque de développer une grossesse ectopique dans le futur, cette étude souligne l'importance d'étudier davantage les conséquences futures du recours à la fécondation in vitro sur la santé reproductive.

5.5 Contribution de l'étude aux connaissances actuelles

Pour la première fois, un portrait détaillé des caractéristiques des femmes québécoises ayant eu une grossesse ectopique a été dressé. Ce nouveau portrait représente un ajout aux connaissances actuelles car les femmes québécoises pourront désormais être comparées aux autres femmes occidentales dans les futures études. De plus, en les ayant suivi sur une période de

25 ans, la diminution du nombre d'hospitalisations pour les grossesses ectopiques au cours des dernières années démontre l'importance de désormais inclure les femmes n'ayant pas été hospitalisées afin d'avoir un portrait réel et représentatif de la situation québécoise. Cette étude permet donc d'appuyer les études précédentes qui soulignaient l'importance de revoir les sources de données dans les futures études sur les grossesses ectopiques.

De plus, cette étude a apporté de nouvelles connaissances grâce à l'originalité avec laquelle les grossesses ectopiques ont été étudiées. En effet, pour la première fois, elles ont été étudiées comme facteur de risque pouvant causer différents problèmes de santé reproductive. Cette étude a permis de démontrer qu'une grossesse ectopique augmente le risque de donner naissance prématurément, d'avoir un nouveau-né de faible et de très faible poids, d'accoucher par césarienne, de souffrir d'hématome rétroplacentaire, de prééclampsie, de morbidité maternelle grave, d'hémorragie antepartum ainsi que d'avoir une naissance multiple. Ces résultats démontrent l'importance d'étudier les grossesses ectopiques comme un facteur de risque pour la santé future et vient combler un manque dans la littérature scientifique quant à la période post-grossesse ectopique.

Finalement, le dernier objectif a permis de conclure que certains problèmes de santé reproductive représentent des facteurs de risque pour les grossesses ectopiques. Ce lien entre les problèmes de santé reproductive et le risque futur d'avoir une grossesse ectopique n'avait jamais été étudié, à l'exception des femmes ayant eu recours à la césarienne et eu une hémorragie postpartum. Cette étude a donc démontré que les femmes ayant donné naissance prématurément, ayant eu un nouveau-né de faible ou de très faible poids, qui ont souffert d'hémorragie antepartum et eu une naissance multiple sont également à risque d'avoir une grossesse ectopique dans le futur. Ces nouvelles connaissances permettront aux chercheurs d'investiguer davantage les liens entre ces différents problèmes de santé et les grossesses ectopiques.

5.6 Limites de l'étude

5.6.1 Biais d'information

Le biais d'information se produit lorsque les moyens employés afin de collecter les informations sur les participants d'une étude sont inadéquats et entraînent des erreurs dans la classification des participants ayant souffert ou non d'un problème de santé (44). L'utilisation de données médico-administratives peut entraîner des biais d'information grâce à l'utilisation de codes diagnostics pour identifier les femmes ayant souffert ou non du problème de santé. Ces codes peuvent alors être absents ou incorrects et avoir causés des erreurs de classification dans les femmes ayant souffert ou non d'un problème de santé reproductive. Il s'agirait donc d'une erreur de classification non différentielle. Cette erreur peut avoir augmenté les similitudes entre les deux groupes et avoir affaibli l'effet réel entre la grossesse ectopique et le problème de santé maternelle en s'approchant d'un risque relatif nul (44). Ce biais peut donc avoir diminué les risques relatifs rapportés dans cette étude.

5.6.2 Biais de sélection

Le biais de sélection est un erreur systématique dans une étude qui est causée par les facteurs influençant la participation à l'étude, la façon dont les sujets sont échantillonnés et les pertes au suivi (44). Les sujets étudiés dans l'étude ne sont donc pas représentatifs de la population visée par l'étude.

Un premier biais de sélection concerne les femmes ayant donné naissance en maison de naissance ou à l'extérieur du Québec. Ces naissances ne figurent pas dans le dossier médical de la patiente ce qui fait en sorte qu'il n'est pas possible de savoir si la femme a eu une grossesse avant ou après l'hospitalisation grâce à laquelle elle a fait son entrée dans la cohorte. Les femmes ayant accouché en maison de naissance ou à l'extérieur du Québec suite à cette première hospitalisation n'ont donc pas pu être incluses dans les analyses.

L'arrivée du traitement par méthotrexate au cours des années de la cohorte entraîne également un biais de sélection dans les résultats de cette étude. Puisque les femmes y ayant eu

recours ne sont pas présentes dans cette cohorte, il est possible que les femmes ayant nécessité une hospitalisation afin de mettre un terme à leur grossesse ectopique présentent des caractéristiques différentes. Il serait donc intéressant de refaire une étude similaire en incluant également les femmes ayant été traitées par méthotrexate afin de vérifier si les résultats demeurent les mêmes.

5.6.3. Biais de confusion

Un biais de confusion est un biais causé par une troisième variable qui vient influencer l'association entre la variable dépendante et la variable indépendante. Il s'agit d'une caractéristique qui n'a pas été mesurée dans l'étude et qui est un facteur de risque pour la variable dépendante et la variable indépendante (44). L'utilisation des dossiers médicaux peut avoir entraîné des biais de confusion par l'absence de variables pouvant être associées à la fois à la variable indépendante et à la variable dépendante. C'est le cas du tabagisme et de la fécondation in vitro qui n'étaient pas des variables de l'étude et qui ont tous les deux été associés aux grossesses ectopiques et à plusieurs problèmes de santé reproductive. L'ajout de ces variables serait donc nécessaire afin d'éviter des biais de confusion dans les études futures.

Conclusion

Pour conclure, cette étude démontre qu'un épisode de grossesse ectopique dans la vie d'une femme peut avoir des répercussions sur sa santé reproductive future. Les femmes ayant eu une grossesse ectopique dans le passé nécessitent donc un suivi clinique particulier adapté aux facteurs de risque auxquels elles ont été préalablement exposées. Le premier objectif de cette étude était de dresser un portrait des femmes québécoises ayant été hospitalisées pour une grossesse ectopique de 1989 à 2014. Cet objectif a démontré que le portrait de la situation au Québec est représentatif de ceux élaborés dans d'autres pays occidentaux à quelques exceptions près. Tout d'abord, le nombre de grossesses ectopiques est plus élevé chez les femmes de 25 à 34 ans mais leur taux par 1000 accouchements est plus élevé chez les femmes de 35 ans et plus. Il n'existe pas de différence significative entre le taux de grossesses ectopiques par 1000 grossesses chez les femmes vivant en ville ou en campagne tout comme l'indice de défavorisation ne semble pas rendre un groupe en particulier plus à risque de développer ou non une grossesse ectopique. Ces résultats démontrent que l'accessibilité aux soins de santé font en sorte qu'il n'existe pas de disparités régionales ou économiques marquées pour cette problématique au Québec.

La situation québécoise démontre par contre une diminution du nombre de grossesses ectopiques de 1989 à 2014 malgré que ce problème soit plutôt en augmentation dans les pays occidentaux. Cette diminution s'explique par la nature des données qui inclut seulement les femmes ayant nécessité une hospitalisation pour une grossesse ectopique et qui a eu recours à une intervention chirurgicale afin d'y mettre un terme. Des avancées concernant leur traitement ont fait en sorte que la prise de méthotrexate est désormais la méthode privilégiée afin de les traiter et les femmes sont de moins en moins nombreuses à être hospitalisées pour une grossesse ectopique. Il serait par contre intéressant de refaire la même étude en incluant également les femmes ayant eu recours au méthotrexate afin de confirmer la diminution du nombre de grossesse ectopique au Québec et de vérifier si les femmes ayant nécessité une hospitalisation ont un profil différent de celles ayant été traitées à l'aide du méthotrexate.

Le deuxième objectif était de déterminer l'association entre une grossesse ectopique et les problèmes de santé reproductive lors d'une prochaine grossesse. Puisque peu d'études se sont intéressées aux problèmes de santé maternelle vécus par les femmes ayant eu une grossesse ectopique, cette étude a amené des résultats intéressants pour le futur suivi clinique de ces femmes. L'âge maternel avancé, le tabagisme, les problèmes d'infertilité et le recours à la fécondation in vitro sont des facteurs de risque que les femmes ayant déjà eu une grossesse ectopique partagent avec les femmes ayant vécu un ou plusieurs problèmes de santé maternelle. Lorsque comparées aux femmes dont la première naissance fût menée à terme, les femmes ayant eu une première grossesse qui était ectopique étaient plus à risque de donner naissance prématurément, de donner naissance à un bébé de faible (moins de 2500 g) et de très faible poids (moins de 1500 g), de souffrir d'hématome rétroplacentaire, de morbidités maternelles graves, d'hémorragies antepartum, de donner naissance par césarienne et de vivre une grossesse multiple lors de leur première grossesse menée à terme.

Finalement, le dernier objectif de ce mémoire était d'identifier les facteurs de risques maternels pouvant augmenter le risque de grossesse ectopique lors des grossesses suivantes. Lorsque comparées aux femmes ayant vécu une grossesse sans problème, les femmes ayant donné naissance prématurément, ayant donné naissance à un nouveau-né de faible ou très faible poids, ayant accouché par césarienne, ayant souffert d'hémorragie antepartum et qui ont vécu une grossesse multiple se sont avérées comme étant à risque de développer une grossesse ectopique dans le futur. Cependant, tel qu'indiqué plus haut, les femmes ayant mené à terme au moins une grossesse sont peu à risque de développer une grossesse ectopique dans le futur. Ces résultats concernent donc une minorité de femmes sur le plan clinique mais peuvent porter à réflexion sur d'éventuelles complications pouvant être prédites par des diagnostics antérieurs.

À la lumière des résultats de cette étude, deux recommandations émergent pour la santé publique. La première recommandation est de prendre en compte l'historique de grossesse ectopique de la patiente lors de son suivi de grossesse. Tel que le démontrent les résultats de cette étude, elles sont à risque de développer plusieurs problèmes de santé dont les morbidités maternelles graves et l'hémorragie antepartum qui peuvent entraîner la mort. Cependant, puisqu'elles sont de moins en moins nombreuses à être hospitalisées, les cliniciens peuvent ne

pas avoir accès à cette information dans le dossier médical de leur patiente. Il serait donc important que les grossesses ectopiques traitées par méthotrexate figurent également dans les dossiers médicaux des patientes afin que le médecin dispose de cette information et puisse ainsi adapter son suivi pour sa patiente.

La deuxième recommandation est de sensibiliser davantage les femmes aux grossesses ectopiques et à leurs facteurs de risque afin de les prévenir. Tel que dit dans la recension des écrits, les taux de grossesses ectopiques suivent les mêmes tendances que les taux d'infections à la chlamydia et à la gonorrhée (4). Un programme de dépistage tel que celui mené à Washington afin de dépister les infections transmissibles sexuellement a démontré son efficacité en entraînant une diminution des maladies inflammatoires pelviennes et des grossesses ectopiques (9). Puisque le tabagisme est lié aux grossesses ectopiques ainsi qu'à plusieurs problèmes de santé maternelle, il serait pertinent d'informer les femmes sur les conséquences de la cigarette sur leur future santé reproductive.

Plusieurs pistes pour des recherches futures émergent également des résultats de cette étude étant donné que les problèmes de santé futurs chez les femmes ayant eu une grossesse ectopique ont été peu étudiés. La première piste serait d'inclure les femmes québécoises ayant eu recours au méthotrexate afin de confirmer ou d'infirmer la diminution du nombre de grossesses ectopiques au cours des dernières années. Les études s'étant déroulées au niveau canadien ont été confrontées à la même limite, ce qui fait en sorte que la situation réelle au niveau provincial et fédéral demeure méconnue.

Deuxièmement, puisque l'âge maternel avancé joue un rôle tant chez les femmes ayant eu une grossesse ectopique que chez celles ayant eu des problèmes de santé maternelle, il serait pertinent de refaire des analyses en stratifiant en fonction de l'âge afin de déterminer si les femmes plus jeunes ayant eu une grossesse ectopique s'exposent aux mêmes problèmes de santé reproductive que les femmes plus âgées. Cela permettrait aussi de vérifier si les femmes plus jeunes ont plus de chance de concevoir à nouveau et de mettre à terme au moins une grossesse que les femmes plus âgées.

Enfin, étant donné que les problèmes d'infertilité vécus par les femmes ayant eu une grossesse ectopique peuvent faire en sorte qu'elles aient recours à la fécondation in vitro, il serait nécessaire de refaire une étude comme la présente étude en utilisant seulement celles qui conçoivent à l'aide de cette méthode. Puisqu'elle a été associée à maintes reprises à différents problèmes de santé maternelle, il existe un réel besoin de renseigner les femmes sur les risques de la fécondation in vitro et de prendre soin d'accorder une attention particulière aux risques auxquels elles s'exposent au cours de leur(s) grossesse(s).

En développant des études qui prennent en considération ces différentes pistes, la recherche sur les grossesses ectopiques pourrait élargir son champ de connaissances et ainsi, prévenir de nombreuses complications en adoptant un suivi clinique réellement approprié à ces femmes afin qu'elles concrétisent leur projet familial sans mettre en péril leur santé et même, leur vie.

Bibliographie

1. Varma, R, Gupta, J. Tubal ectopic pregnancy. *BMJ Clin Evid.* 2012;2012:1406.
2. Coste, J, Job-Spira, N, Fernandez, H, Papiernik, E, Spira, A. Risk Factors for Ectopic Pregnancy : A Case-Control Study in France, with Special Focus on Infectious Factors. *Am J Epidemiol.* 1991;133(9):839–49.
3. Farquhar, CM. Ectopic pregnancy. *Lancet.* 2005;366(9485):583–91.
4. Agence de la Santé Publique du Canada. Rapport sur la santé périnatale au Canada: Édition 2008 [Internet]. Ottawa: Agence de la Santé Publique du Canada; 2008 p. 336. Available from: <https://www.canada.ca/content/dam/phac-aspc/migration/phac-aspc/publicat/2008/cphr-rspc/pdf/cphr-rspc08-fra.pdf>
5. Cunningham F, Leveno K, Bloom S, Hauth J, Gilstrap L, Wenstrom K. *Williams Obstetrics: 22nd Edition.* New York: McGraw-Hill; 2005. 1600 p.
6. Sivalingam, VN, Duncan, WC, Kirk, E, Shephard, LA, Horne, AW. Diagnosis and management of ectopic pregnancy. *J Fam Plann Reprod Health Care.* 2011;37(4):231–40.
7. Ministère de la santé et des services sociaux. Pour guider l'action - Portrait de santé du Québec et de ses régions : Les statistiques [Internet]. 2011. Available from: <http://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/document-000588/>
8. Rekart, ML, Gilbert, M, Meza, R, Kim, PH, Chang, M, Money, DM, et al. Chlamydia Public Health Programs and the Epidemiology of Pelvic Inflammatory Disease and Ectopic Pregnancy. *J Infect Dis.* 2012;207(1):30–8.
9. Moore S., Golden R., M., Scholes, D., Kerani P., R. Assessing Trends in Chlamydia Positivity and Gonorrhea Incidence and Their Associations with the Incidence of Pelvic Inflammatory Disease and Ectopic Pregnancy in Washington State 1988-2010. *Sexually Transmitted Diseases.* 43(1):2–8.
10. Bouyer, J, Coste, J, Shojaei, T, Pouly, JL, Fernandez, H, Gerbaud, L, et al. Risk factors for ectopic pregnancy: a comprehensive analysis based on a large case-control, population-based study in France. *Am J Epidemiol.* 2003;157(3):185–94.
11. Coste, J, Bouyer, J, Ughetto, S, Gerbaud, L, Fernandez, H, Pouly, Jean-Luc, et al. Ectopic pregnancy is again on the increase. Recent trends in the incidence of ectopic pregnancies in France (1992–2002). *Hum Reprod.* 2004;19(9):2014–8.

12. Yoder, N, Tal, R, Martin, JR. Abdominal ectopic pregnancy after in vitro fertilization and single embryo transfer: a case report and systematic review. *Reprod Biol Endocrinol.* 2016;14(69).
13. Barnhart, KT, Sammel, MD, Gracia, CR, Chittams, J, Hummel, AC, Shaunik, A. Risk factors for ectopic pregnancy in women with symptomatic first-trimester pregnancies. *Fertil Steril.* 2006;86(1):36–43.
14. Waldenstroëm, U, Cnattingius, S, Vixner, L, Norman, M. Advanced maternal age increases the risk of very preterm birth, irrespective of parity: a population-based register study. *BJOG.* 2017;124(8):1235–44.
15. Janoudi, G, Kelly, S, Yasseen, A, Hamam, H, Moretti, F, Walker, M. Factors Associated With Increased Rates of Caesarean Section in Women of Advanced Maternal Age. *J Obstet Gynaecol Can.* 2015;37(6):517–526.
16. Russell, RB, Petrini, JR, Damus, K, Mattison, DR, Schwarz, RH. The changing epidemiology of multiple births in the United States. *Obstet Gynecol.* 2003;101(1):129–35.
17. Hyland, A, Piazza, KM, Hovey, KM, Ockene, JK, Andrews, CA, Rivard, C, et al. Associations of lifetime active and passive smoking with spontaneous abortion, stillbirth and tubal ectopic pregnancy: a cross-sectional analysis of historical data from the Women’s Health Initiative. *Tob Control.* 2015;24:328–35.
18. Nobile, C, Raffaele, G, Altomare, C, Pavia, M. Influence of maternal and social factors as predictors of low birth weight in Italy. *BMC Public Health.* 2007;7(192).
19. Ko, TJ, Tsai, LY, Chu, LC, Yeh, SJ, Leung, C, Chen, CY, et al. Parental Smoking During Pregnancy and Its Association with Low Birth Weight, Small for Gestational Age, and Preterm Birth Offspring: A Birth Cohort Study. *Pediatr Neonatol.* 2014;55(1):20–7.
20. Ion, RC, Wills, AK, Lopez Bernal, A. Environmental Tobacco Smoke Exposure in Pregnancy is Associated With Earlier Delivery and Reduced Birth Weight. *Reprod Sci.* 2015;22(12):1603–11.
21. Santos-Ribeiro, S, Tournaye, H, Polyzos, NP. Trends in ectopic pregnancy rates following assisted reproductive technologies in the UK: a 12-year nationwide analysis including 160 000 pregnancies. *Hum Reprod.* 2016;31(2):393–402.
22. Cook, JL, Geran, L, Rotermann, M. Multiple Births Associated With Assisted Human Reproduction in Canada. *J Obstet Gynaecol Can.* 2011;33(6):609–616.

23. Misra, DP, Guyer, B, Allston, A. Integrated Perinatal Health Framework: A Multiple Determinants Model with a Life Span Approach. 2003;25(1):65–75.
24. Organisation mondiale de la Santé. OMS - La santé reproductive [Internet]. Organisation mondiale de la Santé. [cited 2018 Sep 13]. Available from: http://www.who.int/topics/reproductive_health/fr/
25. Kraemer, B, Kraemer, E, Guengoer, E, Juhasz-Boess, I, Solomayer, EF, Wallwiener, D, et al. Ovarian ectopic pregnancy: diagnosis, treatment, correlation to Carnegie stage 16 and review based on a clinical case. *Fertil Steril*. 2009;92(1):392.e13-5.
26. Egerup, P, Karhus, LL, Wessel Skovlund, C, Lidegaard, O. Improving reproductive long-term prognosis for women with a first ectopic pregnancy. A national controlled follow-up study. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2014;93(5):490–6.
27. Karhus, LL, Egerup, P, Wessel Skovlund, C, Lidegaard, O. Long-term reproductive outcomes in women whose first pregnancy is ectopic: a national controlled follow-up study. *Hum Reprod*. 2013;28(1):241–6.
28. Bhattacharya, S, McLernon, DJ, Lee, AJ, Bhattacharya, S. Reproductive Outcomes Following Ectopic Pregnancy: Register-Based Retrospective Cohort Study. *PLoS Med*. 2012;9(6):e1001243.
29. Creanga, AA, Shapiro-Mendoza, CK, Bish, CL, Zane, S, Berg, CJ, Callaghan, WM. Trends in Ectopic Pregnancy Mortality in the United States 1980-2007. *Obstet Gynecol*. 2011;117(4):837–43.
30. Bouyer, J, Job-Spira, N, Pouly, JL, Coste, J, Germain, E, Fernandez, H. Fertility following radical, conservative surgical or medical treatment for tubal pregnancy: a population-based study. *BJOG*. 2000;107(6):714–21.
31. Stulberg D, Cain L, Dahlquist I, Lauderdale D. Ectopic pregnancy morbidity and mortality in low-income women, 2004 – 2008. *Hum Reprod*. 2016;31(3):666–71.
32. Stulberg, DB, Cain, L, Hasham Dahlquist, I, Lauderdale, DS. Pre-pregnancy and Early Prenatal Care are Associated with Lower Risk of Ectopic Pregnancy Complications in the Medicaid Population: 2004–08. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2017;31(1):4–10.
33. Hockin, JC, Jessamine, AG. Trends in ectopic pregnancy in Canada. *Can Med Assoc J*. 1984;131(7):737–40.
34. Shaw J, Dey S, Critchley H, Horne A. Current knowledge of the aetiology of human

- tubal ectopic pregnancy. *Hum Reprod Update*. 2010;16(4):432–44.
35. Crochet, JR, Bastian, LA, Chireau, MV. Does This Woman Have an Ectopic Pregnancy? The Rational Clinical Examination Systematic Review. *JAMA*. 309(16):1722–9.
 36. Rajkhowa, M, Rutherford, AJ, Sharma, V. Trends in the incidence of ectopic pregnancy in England and Wales from 1966 to 1996. *BJOG*. 2000;107:369–74.
 37. Mol, F, Van Mello, NM, Mol, BW, Van der Veen, F, Ankum, WM, Hajenius, PJ. Ectopic pregnancy and pelvic inflammatory disease: a renewed epidemic? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2010;151(2):163–7.
 38. Akande, V, Turner, C, Horner, P, Horne, A, Pacey, A. Impact of *Chlamydia trachomatis* in the reproductive setting: British Fertility Society Guidelines for Practice. *Hum Fertil (Camb)*. 2010;13(3):115–25.
 39. Tharaux-Deneux, C, Bouyer, J, Job-Spira, N, Coste, J, Spira, A. Risk of Ectopic Pregnancy and Previous Induced Abortion. *Am J Public Health*. 1998;88(3):401–5.
 40. Zhang, D, Shi, W, Li, C, Yuan, JJ, Xia, W, Xue, RH, et al. Risk factors for recurrent ectopic pregnancy: a case–control study. *BJOG*. 2016;123(3):82–9.
 41. Jamard, A., Turck, M., Pham, AD., Dreyfus, M., Benoist, G. Fertility and risk of recurrence after surgical treatment of an ectopic pregnancy (EP): Salpingostomy versus salpingectomy. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2016;45(2):129–38.
 42. De Bennetot, M, Rabischong B, Aublet-Cuvelier, B, Belard, F, Fernandez, H, Bouyer, J, et al. Fertility after tubal ectopic pregnancy: results of a population-based study. *Fertil Steril*. 2012;98(5):1271–6.
 43. Trabert, B, Holt, VL, Yu, O, Van Den Eeden, SK, Scholes, D. Population-Based Ectopic Pregnancy Trends, 1993-2007. *Am J Prev Med*. 2011;40(5):556–60.
 44. Gordis, L. *Epidemiology*, 5th Edition. Canada: Elsevier Saunders; 2014. 392 p.
 45. Auger, N, Fraser, WD, Schnitzer, M, Leduc, L, Healy-Profitos, J, Paradis, G. Recurrent pre-eclampsia and subsequent cardiovascular risk. *Heart*. 103(3):253–243.
 46. Ministère de la Santé et des Services sociaux. Ministère de la Santé et des Services sociaux [Internet]. Sources de données et métadonnées: MED-ECHO. 2016 [cited 2018 Apr 16]. Available from: <http://www.msss.gouv.qc.ca/professionnels/documentation-sources-de-donnees-et-indicateurs/sources-de-donnees-et-metadonnees/med-echo/>
 47. OCDE. Panorama de la santé 2013: Les indicateurs de l'OCDE [Internet]. Éditions

OCDE; 2013. Available from: <http://www.oecd.org/fr/els/systemes-sante/Panorama-de-la-sante-2013.pdf>

48. Cunningham F, Leveno K, Bloom S, Spong C, Dashe J, Hoffman B, et al. Williams Obstetrics: 24th Edition. New York: McGraw-Hill; 2014. 1358 p.
49. Gray, KE, Wallace, ER, Nelson, KR, Reed, SD, Schiff, MA. Population-based study of risk factors for severe maternal morbidity. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2012;26(6):506–14.
50. Bernal W, Wendon J. Acute Liver Failure. *N Engl J Med.* 2013;369(1):2525–34.
51. Fan D, Wu S, Liu L, Xia Q, Wang W, Guo X, et al. Prevalence of antepartum hemorrhage in women with placenta previa: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2017;7(40320).
52. World Health Organization. L'utilisation d'utérotoniques en prévention de l'hémorragie du post-partum [Internet]. The WHO Reproductive Health Library: World Health Organization. 2015 [cited 2018 Mar 2]. Available from: <https://extranet.who.int/rhl/node/76419>
53. Ministère de la Santé et des Services sociaux. Indicateur de défavorisation - INSPQ [Internet]. 2006. Available from: <https://www.inspq.qc.ca/portrait-de-l-environnement-bati-et-de-l-environnement-des-services/indice-de-defavorisation>
54. Levy A, Mayo N, Grimard G. Rates of transcervical and pertrochanteric hip fractures in the province of Quebec, Canada, 1981-1992. *Am J Epidemiol.* 1995;142(4):428–36.
55. Bérard A, Le Tiec M, De Vera M. Study of the costs and morbidities of late-preterm birth. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2012;97(5):F329-34.
56. Landry J, Croitoru D, Menzies D. Validation of ICD-9 diagnostic codes for bronchopulmonary dysplasia in Quebec's provincial health care databases. *Chronic Dis Inj Can.* 2012;33(1):47–52.
57. Yasmeeen S, Romano P, Schembri M, Keyzer J, Gilbert W. Accuracy of obstetric diagnoses and procedures in hospital discharge data. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;194(4):992–1001.
58. Skjeldestad F, Hadgu A, Eriksson N. Epidemiology of repeat ectopic pregnancy: a population-based prospective cohort study. *Obstet Gynecol.* 1998;91(1):129–35.
59. Martinson, ML, Reichman, NE. Socioeconomic Inequalities in Low Birth Weight in the United States, the United Kingdom, Canada, and Australia. *Am J Public Health.* 2016;106(4):748–754.
60. Schimmel, SM, Bromiker, R, Hammerman, C, Chertman, L, Ioscovich, A, Granovsky-

Grisaru, S, et al. The effects of maternal age and parity on maternal and neonatal outcome. *Arch Gynecol Obstet*. 2015;291(4):793–8.

61. McDonald S, Murphy K, Beyene J, Ohlsson A. Perinatal Outcomes of Singleton Pregnancies Achieved by In Vitro Fertilization: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Obstet Gynaecol Can*. 2005;27(5):449–59.

62. Goldenberg R, Culhane J, Iams J, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet*. 2008;371(9606):75–84.

63. Paré E, Parry S, McElrath T, Pucci D, Newton A, Lim K. Clinical Risk Factors for Preeclampsia in the 21st Century. *Obstet Gynecol*. 2014;124(4):763–70.

64. Frederick, IO, Williams, MA, Sales, AE, Martin, DP, Killien, M. Pre-pregnancy Body Mass Index, Gestational Weight Gain, and Other Maternal Characteristics in Relation to Infant Birth Weight. *Matern Child Health J*. 2008;12(5):557–67.

65. Bodnar L, Ness R, Markovic N, Roberts J. The risk of preeclampsia rises with increasing prepregnancy body mass index. *Ann Epidemiol*. 2005;15(7):475–82.

66. Tikkanen, M, Nuutila, M, Hiilesmaa, V, Paavonen, J, Ylikorkala O. Clinical presentation and risk factors of placental abruption. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2006;85(6):700–5.

67. Hogberg, V, Rasmussen, S, Irgens, LM. The effect of smoking and hypertensive disorders on abruptio placentae in Norway 1999–2002. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2007;86(3):304–9.

68. Agence de la santé publique du Canada. Indicateurs de la santé périnatale au Canada 2017. Ottawa: Gouvernement du Canada; 2017 p. 86.

69. Joseph, KS, Liu, S, Rouleau, J, Kirby, RS, Kramer, MS, Sauve, R, et al. Severe Maternal Morbidity in Canada, 2003 to 2007: Surveillance Using Routine Hospitalization Data and ICD-10CA Codes. *J Obstet Gynaecol Can*. 2010;32(9):837–46.

70. Giordano R, Cacciatore A, Cignini P, Vigna R, Romano M. Antepartum Haemorrhage. *J Prenat Med*. 2010;4(1):12–6.

71. Yang Q, Wen S, Phillips K, Oppenheimer L, Black D, Walker M. Comparison of maternal risk factors between placental abruption and placenta previa. *Am J Perinatol*. 2009;26(4):279–86.

72. Sheiner E, Shoham-Vardi I, Hallak M, Hershkowitz R, Katz M, Mazor M. Placenta previa: obstetric risk factors and pregnancy outcome. *J Matern Fetal Med*. 2001;10(6):414–9.

73. Faiz A, Ananth C. Etiology and risk factors for placenta previa: an overview and meta-analysis of observational studies. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2003;13(3):175–90.
74. Hayashi M, Nakai A, Satoh S, Matsuda Y. Adverse obstetric and perinatal outcomes of singleton pregnancies may be related to maternal factors associated with infertility rather than the type of assisted reproductive technology procedure used. *Fertil Steril.* 2012;98(4):922–8.
75. Yang Q, Wen S, Oppenheimer L, Chen X, Black D, Gao J, et al. Association of caesarean delivery for first birth with placenta praevia and placental abruption in second pregnancy. *BJOG.* 2007;114(5):609–13.
76. Weigert, M, Grubert, D, Pernicka, E, Bauer, P, Feichtinger, W. Previous tubal ectopic pregnancy raises the incidence of repeated ectopic pregnancies in In Vitro fertilization-embryo transfer patients. *J Assist Reprod Genet.* 2009;26(1):13–7.
77. Kulkarni, AD, Jamieson, DJ, Jones, HW, Kissin, DM, Gallo, MF, Macaluso, M, et al. Fertility Treatments and Multiple Births in the United States. *N Engl J Med.* 2013;369(23):2218–25.
78. Goisis, A, Remes, H, Barclay, K, Martikainen, P, Myrskylä, M. Advanced Maternal Age and the Risk of Low Birth Weight and Preterm Delivery: a Within-Family Analysis Using Finnish Population Registers. *Am J Epidemiol.* 2017;186(11):1219–26.
79. Ashford, KB, Hahn, E, Hall, L, Rayens, MK, Noland, M, Ferguson, JE. The Effects of Prenatal Secondhand Smoke Exposure on Preterm Birth and Neonatal Outcomes. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs.* 2010;39(5):525–35.
80. Chiolero, A, Bovet, P, Paccaud, F. Association between maternal smoking and low birth weight in Switzerland: The EDEN study. *Swiss Med Wkly.* 2005;3(135):525–30.
81. Ward, C, Lewis, S, Coleman, T. Prevalence of maternal smoking and environmental tobacco smoke exposure during pregnancy and impact on birth weight: retrospective study using Millennium Cohort. *BMC Public Health.* 2007;7(81).
82. Hemminki, E, Meriläinen, J. Long-term effects of cesarean sections: ectopic pregnancies, placental problems. *Am J Obstet Gynecol.* 1996;174(5):1569–74.
83. Kendrick, JS, Tierney, EF, Lawson, HW, Strauss, LT. Previous cesarean delivery and the risk of ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1996;87(2):297–301.
84. O’Neill, SM, Agerbo, E, Kenny, LC, Henriksen, TB, Kearney, PM, Greene, RA, et al. Cesarean Section and Rate of Subsequent Stillbirth, Miscarriage, and Ectopic Pregnancy: A

Danish Register-Based Cohort Study. *PLoS Med.* 2014;11(7):e1001670.

85. O'Neill, SM, Khashan, AS, Kenny, LC, Greene, RA, Henriksen, TB, Lutomski, JE, et al. Caesarean section and subsequent ectopic pregnancy: a systematic review and meta-analysis.

BJOG. 2013;120(6):671–80.

86. Fullerton G, Danielian P, Bhattacharya S. Outcomes of pregnancy following postpartum haemorrhage. *BJOG.* 2013;120(5):621–7.

87. Buzaglo, N, Harlev, A, Sergienko, R, Sheiner, E. Risk factors for early postpartum hemorrhage (PPH) in the first vaginal delivery, and obstetrical outcomes in subsequent pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2015;28(8):932–7.

