

Université de Montréal

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

Par  
Sonia Chaabane

Département des sciences pharmaceutiques  
Faculté de pharmacie

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

Janvier, 2020

© Sonia Chaabane, 2020

Université de Montréal

Faculté des études supérieures et postdoctorales

Cette thèse intitulée:

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

Présentée par :

**Sonia Chaabane**

A été évaluée par un jury composé des personnes suivantes :

**Dr. Sylvie Perreault**, président-rapporteur

**Dr. Anick Bérard**, directrice de recherche

**Dr. Lucie Blais**, membre du jury

**Dr. Marc Beltempo**, examinateur externe

## Résumé

L'infertilité touche environ 11 à 15 % des couples au Canada. Les modalités de la procréation médicalement assistée (PMA) incluent la stimulation ovarienne (SO), l'insémination intra-utérine (IIU) et les techniques de la reproduction assistée (TRA). Les grossesses multiples sont parmi les effets indésirables les plus communs de l'utilisation des TRA. Toutefois, il n'y a pas de consensus sur l'ampleur du risque de grossesses multiples associé à l'utilisation des modalités de la PMA. De plus, il n'est pas clair si les modalités de la PMA sont associées à un risque élevé de malformations congénitales majeures (MCM) d'un ou plusieurs systèmes et organes du corps humain.

Un projet de recherche en trois volets a été développé afin de répondre à ces questions. Dans un premier volet, une étude cas-témoin a été conduite afin de quantifier le risque de naissances multiples associé à l'utilisation des modalités de la PMA. Comparativement à une conception spontanée (CS), le recours à la SO seule, l'IIU, et les TRA étaient associés à une augmentation significative de plus de quatre, neuf et 31 fois du risque de naissances multiples, respectivement. Les femmes ayant fait appel à une IIU+SO ou aux TRA avaient un risque accru de naissances multiples (odds ratio (OR)<sub>ajusté</sub>, 1,98; IC95%, 1,12-3,49; OR<sub>ajusté</sub>, 6,81; IC95%, 3,72-12,49, respectivement) comparativement à l'utilisation de la SO seule. Dans un deuxième volet, une analyse cas-témoin a été conduite afin de quantifier le risque de MCM associés à l'utilisation des modalités de la PMA. Comparée à une CS, l'utilisation des TRA était associée à une augmentation du risque des malformations du système urogénitale (OR<sub>ajusté</sub>, 3,11; IC95%, 1,33-7,27) et l'utilisation de l'IIU était associée à un risque accru des malformations du système musculosquelettique (OR<sub>ajusté</sub>, 2,02; IC95%, 1,10-3,71). L'utilisation des TRA était associée à une augmentation du risque des malformations du système urogénitale (OR<sub>ajusté</sub>, 7,18; IC95%,

1,59-32,53) par rapport à l'utilisation de la SO seule. Dans un troisième volet, les résultats de la revue systématique et méta-analyse ont démontré que l'utilisation de la SO seule et l'IIU±SO étaient associée à une augmentation significative de presque 9 fois du risque de grossesses multiples par rapport à une CS. Des augmentations similaires ont été observées suite à l'utilisation du citrate de clomifène seul. Par rapport à une CS, l'utilisation de la SO seule était associée à une augmentation significative de 48% du risque des malformations du système musculosquelettique, de 73% le risque des malformations du système nerveux, de 76% le risque de malformations congénitales du système digestif, de 68% le risque de malformations des yeux, des oreilles, du visage et du cou, et plus de deux fois le risque de malformations congénitales du système respiratoire. L'utilisation de l'IIU était associée à une augmentation significative de 52% du risque de malformations du système urogénitales et de 54% du risque de malformations musculosquelettiques par rapport à une CS.

Bien que le risque de grossesses multiples associées aux TRA puisse être contrôlé par le transfert d'un embryon unique, un suivi particulier devrait être accordée au risque de grossesses multiples associé à l'utilisation des traitements n'impliquant pas un transfert d'embryons. L'effet tératogène potentiel associé à l'utilisation des modalités de la PMA doit être considéré dans la prise des décisions thérapeutiques. La mise en place d'un registre de la PMA pour la surveillance des effets périnataux indésirables devient nécessaire.

**Mots-clés :** stimulants ovariens, insémination intra-utérine, citrate de clomifène, procréation médicalement assistée, grossesse multiple, malformation congénitale majeure.

## **Abstract**

Infertility affects 11 to 15% of couples in Canada. The modalities of medically assisted reproduction (MAR) include ovarian stimulation (OS), intrauterine insemination (IUI) and assisted reproduction techniques (ART). Multiple pregnancies are among the most common side effects of using ART. However, there is no consensus on the magnitude of the risk of multiple pregnancies associated with the use of MAR modalities. In addition, it is unclear whether the modalities of MAR are associated with a high risk of major congenital malformations (MCM) affecting one or more specific organ system.

A three-part research project was developed to answer these questions. In the first part, a case-control study was conducted to quantify the risk of multiple births associated with the use of the three MAR modalities. Compared to spontaneous conception (SC), the use of OS alone, IUI, and ART was associated with a significant increase of more than four, nine, and 31 times the risk of multiple births, respectively. Women who used IUI with OS or ART had an increased risk of multiple births (adjusted odds ratio (OR), 1.98; 95%CI, 1.12-3.49; adjusted OR, 6.81; 95%CI, 3.72-12.49, respectively) compared to the use of OS alone. In a second part, a case-control analysis was conducted in order to quantify the risk of MCM associated with the use of MAR modalities. Compared to SC, the use of ART was associated with an increased risk of urogenital malformations (adjusted OR, 3.11; 95%CI, 1.33–7.27) and the use of IUI was associated with increased risk of musculoskeletal malformations (adjusted OR, 2.02; 95% CI, 1.10–3.71). The use of ART was associated with an increased risk of urogenital malformations (adjusted OR, 7.18; 95% CI 1.59-32.53) compared to the use of OS alone. In a third part, results of the systematic review and meta-analysis demonstrated that the use of OS alone and IUI ± OS were associated with a significant increase of nine times the risk of multiple pregnancies

compared to a SC. Similar increases have been found following the use of clomiphene citrate alone. Compared to SC, the use of OS alone was associated with a significant 48% increased risk of musculoskeletal malformations, 73% increased risk of malformations of the nervous system, 76% increased risk of digestive system malformations, 68% increased risk of malformations of the eye, ear, face and neck, and more than twice the risk of congenital respiratory system malformations. The use of IUI was associated with a significant 52% increased risk of urogenital malformations and 54% increased risk of musculoskeletal malformations compared to SC.

Although the risk of multiple pregnancies associated with ART can be controlled using a single embryo transfer in IVF cycles, monitoring the risk of multiple pregnancies associated with the use of treatments that do not involve embryo transfer is essential. The potential teratogenic effect associated with the use of MAR modalities should be considered when making therapeutic decisions. The establishment of a registry for the surveillance of MAR adverse perinatal outcomes becomes necessary.

**Keywords:** Ovarian stimulation, intrauterine insemination, clomiphene citrate, medically assisted reproduction, multiple pregnancy, major congenital malformations.

## Table des matières

Résumé.....	ii
Abstract.....	iv
Table des matières.....	vi
Liste des tableaux.....	x
Liste des figures .....	xi
Liste des sigles .....	xii
1 Chapitre 1. Introduction.....	4
1.1 Problématique .....	4
1.2 Organisation de la thèse .....	7
1.3 Contributions aux projets de recherche.....	8
2 Chapitre 2. Recensement des écrits .....	10
2.1 Description de l'indication : l'infertilité .....	10
2.1.1 Définition et prévalence de l'infertilité.....	10
2.1.2 Les causes de l'infertilité .....	11
2.1.3 Les facteurs de risque de l'infertilité .....	17
2.2 Description des principaux traitements de l'infertilité.....	23
2.2.1 La stimulation ovarienne et l'induction de l'ovulation.....	23
2.2.2 L'insémination intra-utérine (IIU) .....	24
2.2.3 Les techniques de la reproduction assistée (TRA).....	31
2.3 Le programme Québécois de procréation assistée.....	34
2.4 Description des issues .....	37
2.4.1 Les grossesses multiples .....	37
2.4.1.1 Définition, prévalence et risques associés aux grossesses multiples .....	37
2.4.1.2 Facteurs de risque des grossesses multiples.....	40
2.4.1.3 Association entre la procréation médicalement assistée et les grossesses multiples	48
2.4.1.4 Association entre SO et les grossesses multiples.....	48
2.4.1.5 Association entre l'IIU et les grossesses multiples.....	49
2.4.1.6 Association entre les TRA et les grossesses multiples .....	50
2.4.1.7 Facteurs considérés confondants dans les études sur l'association entre la procréation médicalement assistée et les grossesses multiples.....	58
2.4.1.8 Qualité méthodologique et considérations biologique.....	62
2.4.2 Les malformations congénitales majeurs (MCM) .....	65
2.4.2.1 Définition et prévalence des MCM.....	66
2.4.2.2 Étiologie des malformations congénitales .....	66
2.4.2.3 Facteurs de risques des MCM.....	67
2.4.3 Association entre la procréation médicalement assistée et les MCM.....	83
2.4.3.1 Association entre les SO et les MCM.....	84
2.4.3.2 Association entre l'IIU et les MCM.....	85
2.4.3.3 Association entre les TRA et les MCM .....	86

2.4.3.4	Facteurs considérés confondants dans les études sur l'association entre la procréation médicalement assistée et les MCM.....	119
2.4.3.5	Qualité méthodologique et considérations biologique:.....	128
2.4.4	Lacunes dans les connaissances à adresser.....	130
Chapitre 3.	Objectifs du programme de recherche .....	132
1.1	Étude 1: L'utilisation de la PMA et le risque de naissances multiples – l'étude TWINPREG.....	132
1.1.1	Objectif primaire.....	132
1.1.2	Objectifs secondaires .....	132
1.2	Étude 2: L'utilisation de la PMA et le risque de MCM - l'étude AtRISK .....	132
1.2.1	Objectif primaire.....	132
1.2.2	Objectifs secondaires .....	132
1.3	Étude 3 : La méta-analyse sur l'utilisation de la PMA et le risque d'issues périnatales - l'étude ARTRev.....	132
1.3.1.1	Objectif primaire.....	132
1.3.1.2	Objectifs secondaires .....	133
4	Chapitre 4. Méthodologie .....	134
4.1	Sources de données étude 1 et 2 .....	134
4.1.1	Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ).....	134
4.1.2	MED-ÉCHO .....	138
4.1.3	ISQ.....	140
4.1.4	Données du questionnaire auto-administré.....	141
4.2	Méthodologie de l'étude 1: Utilisation de la PMA et le risque de naissances multiples – l'étude TWINPREG.....	143
4.2.1	Devis de l'étude .....	144
4.2.2	Population à l'étude .....	144
4.2.3	Définition de l'exposition .....	145
4.2.4	Définition de l'issue.....	145
4.2.5	Variables potentiellement confondantes .....	146
4.2.6	Taille d'échantillon .....	149
4.2.7	Analyses statistiques .....	150
4.3	Méthodologie de l'étude 2 : L'utilisation de la PMA et le risque de MCM - l'étude AtRISK .....	151
4.3.1	Devis de l'étude .....	152
4.3.2	Population à l'étude .....	152
4.3.3	Définition de l'exposition .....	153
4.3.4	Définition de l'issue.....	153
4.3.5	Variables potentiellement confondantes .....	156
4.3.6	Analyses statistiques .....	158
4.4	Méthodologie de l'étude 3 : La méta-analyse sur l'utilisation de la PMA et le risque d'issues périnatales - l'étude ARTRev .....	160
4.4.1	Sources de données .....	160
4.4.2	Stratégies de recherche .....	161
4.4.3	Processus de sélection des études .....	164
4.4.4	Variables dépendantes (issues de recherche).....	165



4.4.5	Extraction des données .....	166
4.4.6	Évaluation du risque de biais dans les études sélectionnées.....	167
4.4.7	Analyses statistiques .....	169
5	Chapitre 5. Résultats-manuscrits .....	173
5.1	L'utilisation de la PMA et le risque de naissance multiple – l'étude TWINPREG	173
5.1.1	Abstract.....	174
5.1.2	Introduction.....	176
5.1.3	Materials and Methods.....	178
5.1.4	Results.....	182
5.1.5	Comment.....	184
5.1.6	References.....	202
5.1.7	Analyses non publiées.....	206
5.1.7.1	Analyses descriptives des types spécifiques de SO utilisés dans la population à l'étude	206
5.1.7.2	Quantification du risque de naissances multiple associé à l'utilisation des stimulants ovariens seuls administrés par voie orale ou injectables comparé à une conception spontanée.....	209
5.1.7.3	Quantification du risque de naissances multiples associé à l'utilisation par différentes modalités de traitements de l'infertilité comparé à l'utilisation des stimulants ovariens oraux utilisé seuls .....	212
5.2	L'utilisation de la PMA et le risque de malformations congénitales majeures – l'étude AtRISK .....	215
5.2.1	Abstract.....	217
5.2.2	Introduction.....	219
5.2.3	Materials and methods .....	221
5.2.4	Results.....	226
5.2.5	Discussion.....	229
5.2.6	References.....	246
5.2.7	Supplementary Materiel (published).....	252
5.2.8	Analyses non-publiées .....	259
5.2.8.1	Quantification du risque de malformations congénitales majeures associé à l'utilisation des stimulants ovariens seuls administrés par voie orale ou injectables comparé à une conception spontanée.....	259
5.2.8.2	Analyses stratifiées selon le type de naissance : simples et multiples.....	261
5.3	La méta-analyse sur l'utilisation de la PMA et le risque d'issues périnatales - l'étude ARTRev .....	273
5.3.1	Abstract.....	275
5.3.2	Introduction.....	277
5.3.3	Methods.....	279
5.3.4	Results.....	287
5.3.5	Discussion.....	304
5.3.6	Conclusion .....	314
5.3.7	References.....	319
5.3.8	Matériels supplémentaires publiés.....	369
5.3.8.1	Supplement 1: Research Strategy steps .....	369

5.3.8.2	Supplement 2: Excluded Studies with reasons .....	386
5.3.8.3	Supplement 3: Quality assessment of the included studies .....	389
5.3.8.4	Supplement 4: Additional data.....	393
5.3.8.5	Supplement 5: Sensitivity analysis .....	399
5.3.8.6	Supplement 6: Publication bias.....	428
5.3.8.7	Supplement 7: PRISMA checklist table .....	433
5.3.8.8	Supplements 8:.....	439
6	Discussion.....	447
2.5	Discussion spécifique à chacun des articles.....	449
2.5.1	1 <sup>er</sup> article traitant de l'association entre la PMA et les naissances multiples .	449
2.5.2	2 <sup>ème</sup> article traitant de l'association entre la PMA et les MCM .....	453
2.5.3	3 <sup>ème</sup> article incluant une revue systématique et méta-analyse traitant de l'association entre l'utilisation des SO, IIU, et les issues périnatales.....	456
2.6	Discussion générale .....	461
2.7	Forces et limites de ces études .....	465
2.7.1	Forces des études .....	465
2.7.2	Limites des études:.....	479
3	Conclusion générale et implication clinique.....	497
7	Bibliographie.....	i
ANNEXES.....		i
ANNEXE 1: The review on the epidemiology of major congenital malformations with specific focus on teratogens. ....		i
ANNEXE 2 : Questionnaires auto-administré en français et en anglais pour l'étude 1 et 2 ..		xvii
ANNEXE 3 : Liste des codes utilisés pour l'identification des accouchements .....		i
ANNEXE 5 : Approbations du comité d'éthique du CHU Sainte-Justine .....		i
ANNEXE 6 : Approbations de la commission d'accès à l'information (CAI) du Québec .....		v
ANNEXE 7 : Autorisations des co-auteurs .....		i
ANNEXE 8 : Autorisation des éditeurs .....		ii

## Liste des tableaux

Tableau 2.2.1: Sommaire des principaux stimulants ovariens et thérapies adjuvantes utilisés dans le cadre de l'approche de stimulation ovarienne. ....	26
Tableau 2.3.3 Sommaire des études évaluant l'impact de l'utilisation de la PMA sur le risque de grossesses multiples .....	52
Tableau 2.3.4. Facteurs considérés potentiellement confondant dans la revue de la littérature sur l'utilisation de la PMA et le risque de grossesses/ naissances multiples. ....	60
Tableau 2.4.4 Sommaire des études évaluant l'impact de l'utilisation de la PMA sur le risque de malformations congénitales majeures.....	90
Tableau 2.4.5. Facteurs considérés potentiellement confondant dans la revue de la littérature sur l'utilisation de la PMA et le risque de MCM.....	121
Tableau 5.4 : Tableau résumant les principaux résultats du projet de thèse.....	444

## Liste des figures

Figure 1: Prevalence of current infertility by age group of female partners, according to three definitions. ....	18
Figure 2: Temporal trends in rates of twin live births (upper panel) and triplet and higher-order (triplet+) multiple live births (lower panel) in Canada (excluding Ontario), and the United States, 1991–2009. Plots depict observed rates of twins (per 1,000 live births) and 3-year moving averages of observed rates for triplet+ (per 100,000 live births). ....	39
Figure 3: Rates of Multiple Births, 1971–2011. Shown are observed national rates of twin births (Panel A) and triplet and higher-order births (Panel C), as well as the rates adjusted for maternal age, for the period from 1971 to 2011. Also shown are observed maternal age patterns for twin births (Panel B) and triplet and higher-order births (Panel D) during the same period. ....	43

## Liste des sigles

\$CAN: Dollar canadien

CDN\$: *Canadian dollar*

$I^2$  : statistique qui indique la proportion de la variabilité entre les études qui est due aux différences entre les études plutôt qu'au hasard

IM : Intramusculaire

bid : Deux fois par jour

tid : Trois fois par jour

Die: Une fois par jour ou dans la journée ou idem

PO : *Per os*

SC: Sous-cutanée

UI: Unité internationale

Mg: Milligramme

$\mu\text{g}$  : Microgramme

## Liste des abréviations

AH: Éclosion assistée ou assisted hatching

ART: Assisted reproductive technologies

BMI: Body Mass Index

CC: Citrate de clomifène ou Clomiphene citrate

CI: Confidence interval

CIM-10: Classification internationale des maladies, 10ème révision

CIM-9: Classification internationale des maladies, 9ème révision

CS : Conception spontanée

DCI: La dénomination commune internationale

ERC: Essai randomisé contrôlé

FIV : Fécondation in vitro

FSH : Hormone folliculostimulante ou Follicle-stimulating hormone

GIFT: Transfert intra-tubaire de gamètes ou Gamete intrafallopian transfer

GnRH: Hormone de libération des gonadotrophines hypophysaires ou Gonadotropin-releasing hormone.

hCG: Gonadotrophine chorionique humaine ou Human chorionic gonadotropin

hMG: Gonadotrophine menopausal humaine ou Human menopausal gonadotropin

IC: Intervalle de confiance

ICD-10: International Classification of Diseases, tenth revision

ICD-9: International Classification of Diseases, ninth revision

IICS: Injection intracytoplasmique de spermatozoïdes

ICSI: Intra-cytoplasmic sperm injection

IMC: Indice de masse corporelle

INN: Nonproprietary name

ISQ: Institut de la Statistique du Québec

IUI: Insémination intra-utérine

IUI : Intrauterine insemination

IVF: In vitro fertilization

IVM: In vitro maturation

LH: Hormone lutéinisante ou Luteinizing hormone  
MAR: Medically assisted reproduction  
MC: Malformations congénitales  
MCM: Malformations congénitales majeures  
MIV: Maturation in vitro  
NC: Natural Conception  
NTD: Neural tube defect  
OR: Ratio de cotes ou odds ratio  
OS: Ovarian stimulation  
PRISMA: Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis  
RAMQ: Régie de l'Assurance Maladie du Québec  
SOPK : Syndrome des ovaires polykystiques  
rFSH: FSH recombiné ou recombinant FSH  
PMA: Procréation médicalement assistée  
PCOS: Polycystic ovarian syndrome  
NOS: Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of non-randomized studies  
ROB: Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials  
RR: risque relatif ou Risk Ratio  
SO : Stimulants ovariens  
TESA: Aspiration du sperme testiculaire ou Testicular sperm aspiration  
TRA : Techniques de reproduction assistée  
TTP: Time to pregnancy  
uFSH: FSH urinaire ou urinary FSH  
VPP: Valeur prédictive positive  
VPN : Valeur prédictive négative  
ZIFT: Transfert intra-tubaire de zygote ou Zygote intrafallopian transfer  
FDA: Food and Drug Administration  
WHO: The World Health Organization  
MSSS : Santé et des Services Sociaux du Québec  
CHU Sainte-Justine : Centre Hospitalier Universitaire Sainte-Justine

IRSC: Instituts de recherche en santé du Canada

CIHR: Canadian Institutes of Health Research

DSEN: Drug Safety and Effectiveness Network

SOGC: Société des obstétriciens et gynécologues du Canada

Note : les abréviations ont été utilisées tel quelles dans le singulier ou le pluriel (peuvent désigner les deux)



*Je dédie cette thèse à mes chers parents AbdelAziz et Amel pour l'incontestable soutien, le respect et toute l'affection qu'ils ont témoignés à mon égard. Qu'ils puissent trouver dans ce modeste travail la récompense de leurs énormes sacrifices. À mon cher époux Adnane Ghannem, sa famille et mes princesses Sarah et Lilia. À ma sœur Neila et mes frères Hatem et Adel. À tous ceux qui me sont chers. En témoignage de ma gratitude et de ma reconnaissance.*

## Remerciements

Cette thèse est le fruit d'un peu plus de cinq années d'apprentissage et de collaboration avec plusieurs collègues qui en ont rendu possible l'aboutissement.

Je tiens tout d'abord à remercier grandement ma directrice de thèse, Dr. Anick Bérard, pour son encadrement tout au long de ces années. Grâce à elle, j'ai découvert la recherche dans le domaine de l'épidémiologie périnatale. Ce fut un grand plaisir de travailler sous la supervision d'un tel mentor. Je lui suis très reconnaissante de la confiance qu'elle m'a accordée pour mener à bien ce projet qui m'a passionné du début jusqu'à la fin. Je la remercie pour toute son aide, ses conseils et son soutien.

Je tiens à remercier chacun des membres (présents et passés) de notre équipe médicaments et grossesse, en particulier Mme Odile Sheehy pour ces précieux conseils en biostatistiques.

Je tiens aussi à remercier mes autres collègues avec qui j'ai eu la chance de travailler et qui m'ont apporté toute leur aide et soutien : Fatiha Karam, Flory Tsobo Muanda, Noha Iessa, Mary De Vera, Fabiano Santos, Rihab Gamaoun, Katherine Jobin-Gervais, Audrey-Ann Richard-Tremblay, Takoua Boukhris, Krystell Moussaly, Manal Moustafa, Lily Mohadjer, Jin-Ping Zhao, Maëlle Dandjinou, Jessica Gorgui, Maxime Lemelin, et Jacques Balayla.

J'adresse aussi mes remerciements aux membres de mon comité consultatif, Dr. Ema Ferreira et Mme Brigitte Martin pour leur contribution à ma formation tout au long de mon cheminement.

Des remerciements vont aussi aux co-auteurs des articles pour le partage de leur expertise et expérience: Dr Patricia Monnier, Dr William Fraser, Dr François Bissonnette, ainsi qu'à Dr. Jaquetta M Trasler et Dr. Lucie Blais.

Je souhaite également remercier la fondation André Boivin, la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal, la Faculté des études supérieures et postdoctorale, le Réseau de formation en recherche périnatale du Québec - IRSC (QTNPR), la Fondation du CHU Ste-Justine, le réseau québécois de la recherche sur l'usage du médicament, l'ISPE, l'ISPOR et le CAPT pour le soutien financier dans le cadre de cette thèse.

Je tiens à remercier mes frères, ma sœur ainsi que ma famille et amis qui ont toujours été présents et soutenu depuis toujours. Je tiens à exprimer ma reconnaissance à mes parents pour tout ce qu'ils m'ont appris. Un merci très spécial à mon mari et à mes enfants Sarah et Lilia. Un grand merci Adnane pour ton support, ta compréhension et ton aide pendant ces années. Merci Adnane, Sarah, Lilia et Ahmed Rayan pour tous les moments de bonheur sans vous je n'y serai jamais arrivée.

# **1 Chapitre 1. Introduction**

## **1.1 Problématique**

L'infertilité est reconnue, par l'organisation mondiale de la santé (OMS), comme un problème de santé publique à l'échelle mondiale [1, 2]. Elle a des implications importantes au niveau de la santé individuelle et la santé publique. L'infertilité touche un nombre grandissant de couples à travers le monde. Environ 11 à 15% des couples au Canada [3] et un couple sur six autour du monde souffrent d'infertilité [4]. L'infertilité affecte autant les femmes que les hommes et sa cause est inconnu dans 30% des cas [4]. Plusieurs couples remettent à plus tard la planification d'une grossesse pour différentes raisons. Une diminution naturelle de la fertilité avec l'âge de la femme en raison de la diminution du nombre de follicules ainsi que la qualité de l'ovocyte dans les ovaires est observée à partir de la trentaine [5-7]. Plusieurs interventions leurs sont offertes selon la cause d'infertilité. Dans un premier temps, certaines interventions de base qui inclut la mise en place de saines habitudes de vie et/ou des traitement des conditions endocriniennes leurs sont proposées [8]. L'approche chirurgicale de certaines conditions sont aussi parmi les interventions initialement considérées, particulièrement lorsque celles-ci permettent d'améliorer l'infertilité [8]. Dans un dernier recours, plusieurs modalités de la procréation médicalement assistée (PMA) sont à envisager. Les approches de stimulation ovarienne (SO) sont utilisées principalement pour promouvoir le développement des follicules et l'ovulation d'ovules fertilisables afin d'augmenter les chances de conception [8-10]. La SO peut être utilisée seule ou avec l'insémination intra-utérine (IIU) où à la fois le nombre d'ovocytes et la quantité du sperme sont augmentés [10]. La SO peut également être utilisée avec d'autres techniques de la reproduction assistée (TRA) telles que la fécondation in vitro (FIV) et les procédures qui lui sont liées comme l'injection intracytoplasmique de

spermatozoïdes (IICS). La proportion de couples qui consultent une clinique de fertilité ne cesse d'augmenter depuis quelques années [5]. Au niveau international, on estime à 2 millions le nombre total de cycles de TRA initié chaque année résultant en environ 450 000 naissances [11]. L'utilisation des TRA a modérément augmenté dans plusieurs régions du monde dans les dernières années [12]. Entre 2004-2013, l'Europe a rapporté le plus haut volume d'utilisation des TRA et le Canada le plus faible parmi les sept régions évaluées [12]. Au Canada, une augmentation remarquable de 40% du nombre de cycles de FIV initiés entre 2013 (25 349 cycles) et 2018 (35 276 cycles) a été observée [13]. En Amérique du nord et en Europe, 1-3% des enfants sont nées suite au recours aux TRA [14]. L'augmentation de l'utilisation de l'IIU a été estimée à 23,1% entre 2008 et 2010 au niveau mondial [11]. Aucune information sur l'utilisation de la SO n'a été collectée dans les registres internationaux [11]. Cette utilisation grandissante de la PMA s'est accompagnée d'une augmentation substantielle du nombre de grossesses multiples (jumeaux ou plus) dans plusieurs pays industrialisés [9, 10, 15-17]. Les grossesses multiples font face à davantage d'effets néonataux indésirables comparées aux grossesses simples (singleton) [18, 19]. Chaque fœtus additionnel réduit à la fois la croissance fœtale et la durée de gestation, deux principaux prédictors de la santé fœtale et néonatale [20]. Les grossesses multiples sont parmi les effets indésirables les plus communs suivant à l'utilisation des TRA [9] étant donné qu'elles impliquent souvent le transfert d'un certain nombre d'embryons pour augmenter les chances de conception. Cependant, il n'y a pas de consensus sur l'ampleur de l'augmentation du risque de grossesses multiples associé à l'utilisation des TRA. Le nombre d'enfants nées suivant l'utilisation de la SO seule ou avec l'IIU ne peut être estimé directement étant donné l'absence de registres qui collectent des données relatives à ces deux modalités de traitements. Les procédures de la PMA impliquant la

SO seule ou avec l'IIU sont moins invasives, moins coûteuses et donc plus accessibles que la FIV et les traitements qui lui sont liés. Dans plus que 40% des cycles, l'utilisation de la SO seule ou avec d'autres TRA, peut induire une hyperstimulation ovarienne rendant disponible plus que trois follicules matures prêts à être fécondés [21]. Cependant, aucune évidence quant au risque de grossesses multiples associé à l'utilisation des traitements moins invasifs comme la SO et l'IIU n'est encore établie.

Il est de plus en plus claire qu'une conception suivant l'utilisation des TRA est associée à un risque accru de MCM en général comparé à une conception spontanée (CS) [22, 23]. Toutefois, l'incertitude demeure quant à savoir quels sont les systèmes et organes du corps humain particulièrement concernés par cette augmentation du risque de malformations. L'association des TRA avec un risque accru de MCM pourrait être expliqué par les procédures et techniques utilisées (la manipulation des gamètes, la culture in vitro, etc.), la cause de l'infertilité ou de la sous-fertilité adjacente, et/ou l'utilisation de la SO dans les cycles de traitement. Les stimulants ovariens et les inducteurs de l'ovulation ont différentes structures chimique, durées de demi-vie et mécanismes d'action. Le potentiel effet tératogène des stimulants ovariens a été soulevé en absence de preuves de non-tératogénicité. Il n'est pas clair si les traitements moins invasifs comme de la SO seule et l'IIU, sont associés à un risque élevé de MCM comparés à une CS et si des malformations touchant un système ou organe du corps humain en particulier pourraient être concernées. La réponse à ces interrogations aidera à identifier les facteurs associés à une augmentation du risque de ces issues indésirables, comprendre leurs mécanismes d'action et développer des stratégies pour les prévenir.

Les charges émotionnelles, physiques et financières supportées par les couples souffrant d'infertilité peuvent être substantielles [24, 25] pendant que le système de soins de santé porte

les coûts des prématurés et des naissances multiples dont la prévalence est multipliée par les TRA [18, 26-28]. Bien que l'objectif premier de ces traitements soit d'accomplir une grossesse viable, il est aussi important d'avoir un seul enfant en santé à la fois. Les couples, touchés par des troubles de la fertilité, se renseignent davantage sur les risques associés aux divers traitements d'infertilité. L'évaluation des risques d'effets néonataux indésirables spécifiques au contexte Québécois est devenue nécessaire depuis la mise en place du programme de remboursement des traitements de la PMA. Deux volets de ce projet de recherche ont été consacrés à l'évaluation du risque de naissances multiples et de MCM associés à l'utilisation des différentes modalités de la PMA dans une cohorte de naissances vivantes au Québec, respectivement. À travers le troisième volet de ce programme de recherche, par une revue systématique et une méta-analyse, nous avons tenté de synthétiser la littérature, d'évaluer le risque de grossesses multiples et de MCM associés à l'utilisation de la SO seule et de l'IIU, d'expliquer les divergences dans les données disponibles et d'identifier les lacunes dans les connaissances pour les études futures.

## 1.2 Organisation de la thèse

Cet ouvrage est divisé en sept sections. Outre le présent chapitre faisant office d'introduction, le **Chapitre 2** porte sur la recension des écrits concernant l'infertilité, les traitements de la PMA et la grossesse, les risques de grossesses multiples et de MCM associés à l'utilisation des différentes modalités de la PMA. Au **Chapitre 3**, l'objectif général de cette thèse et les objectifs spécifiques de chacun des trois projets de recherche réalisés sont présentés, tandis que les méthodologies utilisées sont décrites dans le **Chapitre 4**. Le **Chapitre 5** présente les résultats découlant des projets de recherche sous la forme de trois articles scientifiques

publiés. Finalement, au **Chapitre 6**, les résultats du programme de recherche sont discutés en abordant les forces et les faiblesses de chaque étude. À la fin de ce dernier chapitre, des pistes de solution ainsi qu'une conclusion globale sont présentées.

### **1.3 Contributions aux projets de recherche**

Ma contribution dans le premier volet de ce programme de recherche consiste en la mise à jour du protocole de recherche et du plan d'analyses sous la supervision de Dre Anick Bérard, la contribution à collecte des données, aux envois postaux des questionnaires et la constitution de la cohorte des naissances vivantes, la réalisation des analyses statistiques avec l'aide de Dre Anick Bérard et de la statisticienne Mme Odile Sheehy, statisticienne, et l'interprétation des résultats obtenus. J'ai également rédigé le manuscrit découlant de ce projet de recherche qui a été publié dans la revue *American Journal of Obstetrics & Gynecology* en tant que premier auteur, avec la collaboration de Dre Bérard et les co-chercheurs du projet. Je n'ai pas collaboré au développement du questionnaire ni aux demandes de subventions obtenues pour l'ensemble des projets de ce programme de recherche et je n'ai pas participé à la rédaction du protocole de recherche initial, ceux-ci étant déjà développés lors de mon arrivée. Au niveau du deuxième projet de recherche où la cohorte formée dans le projet a été utilisée, j'ai été en charge de la révision du protocole de recherche et du plan d'analyse sous la supervision du Dre Bérard, à la soumission et aux renouvellements des demandes d'approbation au comité d'éthique du CHU Sainte-Justine (CÉR) et la soumission à la commission d'accès à l'information (CAI). J'ai également été responsable de la préparation des nouvelles données pour cette étude ainsi que les analyses statistiques. Finalement, avec la collaboration de Dre Bérard, et des co-chercheurs du projet, j'ai interprété les résultats obtenus et j'ai rédigé le manuscrit découlant de ce projet



de recherche en tant que premier auteur et qui a été publié dans la revue *Birth Defects Research Part B : Developmental and Reproductive Toxicology*.

Enfin, ma contribution dans le troisième projet de recherche a consisté à rédiger le nouveau protocole de recherche spécifique à la question de recherche et le plan d'analyse sous la supervision de Dre Bérard ; de développer les formulaires nécessaires à la sélection des études, à l'extraction des données et à l'évaluation du risque de biais dans les études incluses; et d'effectuer la recherche des études potentiellement pertinentes. De plus, j'ai développé et conduit la stratégie de recherche et la sélection des études, l'extraction des données et l'évaluation du risque de biais dans les études incluses, j'ai réalisé les analyses statistiques, interprété les résultats et, avec la collaboration de Dre Bérard et des co-chercheurs du projet, j'ai rédigé en tant que premier auteur l'article scientifique présentant les résultats de ce projet de recherche publié dans la revue *Current Drug Safety*.

Dans le cadre de mon programme de recherche, j'ai conduit une revue de la littérature narrative sur l'épidémiologie des MCM, avec la collaboration de Dre Bérard. J'ai été en charge du recensement des écrits et de la rédaction du manuscrit en tant que premier auteur de l'article scientifique présentant les résultats de ce projet de recherche qui a été publié aussi dans la revue *Current Drug Safety*.

Depuis mon inscription au doctorat en septembre 2010, j'ai complété un microgramme (30 crédits) en santé de la reproduction dans le cadre de ma bourse de formation du Réseau de formation en recherche périnatale du Québec - IRSC (QTNPR). J'ai dû suspendre mes travaux de recherche pour des raisons personnelles et familiales, incluant deux congés de maternité, en 2015 et 2017, et un déménagement familial outre-mer en 2016.

## **2 Chapitre 2. Recensement des écrits**

### **2.1 Description de l'indication : l'infertilité**

#### **2.1.1 Définition et prévalence de l'infertilité**

Bien qu'il n'existe pas une définition unique de l'infertilité, celle-ci désigne généralement une défaillance du système reproducteur (féminin ou masculin) traduite par l'incapacité de parvenir à une grossesse clinique après 12 mois de relations sexuelles régulières non protégées [29, 30]. Cette défaillance pourrait être due à une malformation, une infection, un traumatisme ou un traitement (e.g. contre le cancer) [31]. Les études épidémiologiques ont tendance à catégoriser les femmes comme infertiles si elles ont tenté de concevoir sans succès alors qu'elles sont à risque de concevoir [32]. Toutefois, le risque de conception peut varier. Dans certaines études, le risque de conception réfère à la non-utilisation de contraception [33, 34] (définition 1) et dans d'autres études, à la non-utilisation de contraception en présence de relations sexuelles (définition 2) [35]. Une autre définition utilisée exige la présence de trois facteurs pour catégoriser le couple comme infertile: soit la non-utilisation de contraception, des relations sexuelles, et des tentatives d'obtenir une grossesse (définition 3) (Figure 1) [3]. La durée d'exposition au risque de conception est de 12 mois mais pourrait être plus [36] ou moins [29] longue. Selon les directives cliniques de la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada (SOGC), les femmes âgées de 35 ans et plus ainsi que les femmes de moins de 35 ans qui présentent des facteurs de risque de baisse de la réserve ovarienne devraient être orientées vers des services d'examen de l'infertilité après six mois de tentatives d'obtenir une grossesse [37]. Certains cliniciens utilisent les termes 'sous-fertilité' ou 'hypofertilité' pour décrire cette incapacité à concevoir, à moins que le couple ait été reconnu stérile. Dans cette thèse, les termes 'infertilité' 'sous-fertilité' ou 'hypofertilité' sont utilisés de façon interchangeable [29, 30].

Selon des données canadiennes, entre 2009 et 2010, la prévalence d'infertilité variait entre 11.5% et 15.7% selon la définition de l'infertilité utilisée [3]. La prévalence de l'infertilité, au Canada, a augmenté de 5.4% en 1984 [38] à 8.5% en 1992 [33]. La proportion de la première naissance parmi les femmes âgées de 35 ans et plus est passé de 3% en 1984 [39] à 11% en 2008 [40].

Aux États-Unis, l'enquête du 'National Survey of Family Growth' a révélé une prévalence d'infertilité, chez les femmes âgées de 15 à 44 ans, de 6% entre 2006 et 2010. Dans cette enquête, une femme était considérée infertile si elle avait rapporté qu'elle et son partenaire étaient continuellement mariés ou cohabitaient au cours des 12 derniers mois ou plus, étaient sexuellement actifs chaque mois, n'ont pas utilisé de contraception, et n'avaient pas été capables de concevoir. Une autre étude américaine a trouvé des prévalences d'infertilité variant de 7 à 15%, en 2002 selon deux définitions de l'infertilité [41]. La définition de l'infertilité utilisée se traduit par une grande variabilité dans l'estimation de sa prévalence à travers les populations. Des prévalence d'infertilité allant de 3.3% à 26.4% pour l'infertilité actuelle et de 2.6% à 31.8% pour l'infertilité mesurée sur la durée de la vie sont rapportées [42].

Il ne semble pas y avoir des différences au niveau de la prévalence de l'infertilité entre les pays développés et les pays en développement [43].

### **2.1.2 Les causes de l'infertilité**

L'infertilité est une condition médicale unique parce qu'elle implique un couple, plutôt qu'un seul individu. Plusieurs facteurs sont nécessaires pour parvenir à la conception. Un ovocyte mature doit être libéré de l'ovaire. L'ovocyte doit être capturé par la trompe de Fallope et fertilisé par un spermatozoïde. L'embryon est ensuite transféré dans l'utérus par les trompes

de Fallope. Finalement, une fois implanté dans la muqueuse de l'utérus, l'embryon commence à se développer [44]. Les causes de l'infertilité peuvent être uniques, inconnues ou multiples [8].

### **1. Les troubles ovulatoires**

L'absence d'ovulation ou l'ovulation non-fréquent (oligo-ovulation) affecte la fertilité étant donné que l'ovocyte n'est plus disponible à chaque cycle pour la fertilisation. Ces troubles de l'ovulation sont diagnostiqués chez environ 25% des couples ayant des difficultés à concevoir [45]. L'OMS a classé les troubles ovulatoires en trois principaux groupes selon le dysfonctionnement endocrinien sous-jacent [45].

Les troubles de l'ovulation du groupe I sont causés par une insuffisance hypothalamo-hypophysaire [45]. Cette catégorie comprend des conditions telles que l'aménorrhée hypothalamique et l'hypogonadisme hypogonadotrophique [45]. En général, les femmes présentant une aménorrhée hypothalamique (primaire ou secondaire) se caractérisent par un faible niveau de gonadotrophines et un déficit en œstrogènes [45]. Environ 10% des femmes souffrant de troubles de l'ovulation ont un trouble ovulatoire du groupe I [45]. La cause de l'insuffisance hypothalamo-hypophysaire n'est pas bien connue [45]. Toutefois, elle pourrait être congénitale ou résulter d'un faible indice de masse corporelle (IMC) ou une activité physique intense [45].

Les troubles de l'ovulation du groupe II sont définis comme étant des dysfonctionnements de l'axe hypothalamo-hypophysaire-ovarien [45]. Le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) est le type de trouble ovulatoire le plus commun dans ce groupe [45]. Il affecte 5-10% des femmes en âge de procréer. Le SOPK est cliniquement caractérisé par

l'aménorrhée (absence de menstruations) ou l'oligo-aménorrhée (affaiblissement de la menstruation), l'infertilité due à l'absence d'ovulation, ou l'obésité et l'hyper-androgénie [45]. La résistance à l'insuline joue aussi un rôle important dans la pathogenèse du SOPK [45]. Cette catégorie comprend aussi l'aménorrhée hyper-prolactinémique [45]. L'hyper-prolactinémie est un trouble endocrinien provoqué par une augmentation de la sécrétion de prolactine par l'hypophyse [45]. La prolactine inhibe les gonadotrophines et donc la sécrétion d'œstrogènes [45]. Ces femmes peuvent avoir des cycles réguliers sans ovulation mais la grande majorité d'entre elles souffrent de galactorrhée, de menstruations irrégulières ou d'oligo-aménorrhée, ce qui diminue le risque de conception [45]. Environ 85% des femmes souffrant de troubles de l'ovulation ont un trouble ovulatoire du groupe II [45].

Les troubles de l'ovulation du groupe III sont causés par une insuffisance ovarienne [45]. Les femmes souffrant d'insuffisance ovarienne ne peuvent concevoir que par l'entremise d'un don d'ovocyte. Environ 5% des femmes souffrant de troubles de l'ovulation ont un trouble ovulatoire du groupe III [45].

## **2. Les anomalies des trompes de Fallope et les adhésions pelviennes**

Des trompes de Fallope ouvertes et fonctionnelles sont nécessaires à la conception. Les anomalies des trompes de Fallope et les adhésions pelviennes empêchent le transport de l'ovocyte et des spermatozoïdes. Les maladies des trompes représentent 14% des causes d'infertilité [46] et 25% à 35% des troubles d'infertilité féminin [47]. Le blocage des trompes peut affecter la partie proximale (partie la plus proche de l'utérus), le milieu ou la partie distale (partie la plus loin de l'utérus). Les anomalies des trompes sont principalement causées par des maladies inflammatoires pelviennes suivant une infection par des pathogènes comme la chlamydia ou la gonorrhée. L'obstruction des trompes peut être aussi causée des adhésions

pelviennes dues à des infections, de l'endométriose ou des chirurgies précédentes [46] et rarement à des anomalies congénitales [44]. Si la chirurgie tubaire est efficace, il peut permettre aux couples de concevoir naturellement sans autre intervention. La présence d'une atteinte tubaire bifocale contre indique une chirurgie et doit inciter à une prise en charge par la FIV. La suspicion d'une tuberculose génitale doit orienter le choix thérapeutique vers la PMA [48].

### **3. L'endométriose et l'infertilité péritonéale**

L'infertilité péritonéale réfère à des anomalies impliquant le péritoine, tel que l'endométriose et les anomalies du péritoine [44]. L'endométriose est observée plus fréquemment chez les femmes souffrant d'infertilité par rapport aux femmes ayant une fertilité normale [44]. Les femmes atteintes d'endométriose peuvent avoir une diminution précoce de la réserve ovarienne [44]. Les facteurs immunologiques et génétiques sont également susceptibles d'être important dans la pathogenèse et physiopathologie de l'endométriose [49]. Même minime, l'endométriose peut réduire la fertilité de la femme [50]. Les fonctions tubaires peuvent être compromises par des adhésions dues à l'endométriose sévère. L'adhésiolyse semble bénéfique chez les femmes souffrant d'adhésions pelviennes. Le traitement des lésions de l'endométriose associée à une infertilité en l'absence d'infertilité masculine conditionnant une prise en charge par la PMA, permet l'obtention de taux de grossesses spontanées entre 20 à 50 %, selon le stade de l'endométriose, dans la première année qui suit la chirurgie [51, 52].

### **4. Les fibromes utérins**

La présence de méno-métrorragie ou d'utérus polomyomateux pourrait indiquer la présence de fibromes utérins [48]. L'effet délétère des fibromes utérins, sur la fertilité et l'implantation embryonnaire, dépendra de la taille du fibrome et de sa localisation: un fibrome

sous muqueux avec une taille supérieure à cinq cm et dont la présence semble responsable d'une déformation de la muqueuse doit être traité chirurgicalement [53].

### **5. Les anomalies congénitales utérine**

Les malformations utérines affectent l'infertilité par une diminution des chances d'implantations embryonnaires et une augmentation du risque d'avortements spontanées [41, 87]. Le traitement d'une éventuelle malformation utérine, par hystéroscopie, améliore la fertilité spontanée avec des taux de grossesses allant de 75 à 90 % [41, 87].

### **6. L'infertilité inexpliquée**

Un diagnostic d'infertilité inexpliquée est posé lorsqu'aucune anomalie n'est mise en évidence au cours des bilans standards [5]. La cause de l'infertilité est inexpliquée, chez 10-20% des couples ayant des difficultés à concevoir [5, 8]. Face à une infertilité inexpliquée, certains laisseront la nature suivre son cours (notamment si la patiente est jeune) sachant qu'une conception aura lieu dans environ 35 % des cas chez ces couples après deux ans [8]. Cependant, certaines pratiques préconisent une prise en charge par SO avec IUI jusqu'à six cycles et à un recours à la FIV en cas d'échec [48, 54] selon leur désir d'une grossesse, la durée d'infertilité, la réserve ovarienne et l'âge de la patiente [8, 48].

### **7. L'infertilité masculine**

Un facteur masculin est la seule cause d'infertilité chez environ 20% des couples et contribue à l'infertilité chez un autre 30-40% [55]. L'infertilité masculine peut être due à une variété de conditions. L'azoospermie (l'absence totale de spermatozoïdes dans le sperme) peut être obstructive, c'est-à-dire due à une obstruction quelconque des canaux transportant les spermatozoïdes, ou non obstructive [56]. L'azoospermie obstructive peut être due à une absence

congénitale du canal déférent, une obstruction canalaire, ou une vasectomie [56]. La plupart des cas d'azoospermie non obstructive sont dus à une insuffisance testiculaire primaire [56]. Les anomalies endocrines, tel que l'hyperprolactinémie qui affectent la spermatogenèse, sont moins fréquentes. Les maladies génétiques associées à une azoospermie ou une oligospermie (une concentration en spermatozoïdes anormalement basse) sévère incluent le syndrome de Klinefelter (47, XXY) et des micro-délétions du chromosome Y [56]. L'absence congénitale des canaux déférents est associée à des mutations de la fibrose kystique [56]. L'oligospermie peut résulter d'un problème hormonal, une éjaculation rétrograde, une varicocèle (une importante dilatation variqueuse des veines du cordon spermatique), ou un problème testiculaire primaire avec production de sperme [56]. Les infections génito-urinaires peuvent interférer avec la fonction des spermatozoïdes [57]. Les facteurs environnementaux tels que les médicaments, la drogue, l'alcool, le tabagisme et la radiothérapie peuvent nuire à la production et la fonction des spermatozoïdes [57]. La carence en oligo-éléments tels que le zinc, l'acide folique et le sélénium peut altérer les fonctions du sperme et sa production [57].

Certaines de ces conditions sont identifiables et réversibles, tels que l'obstruction canalaire et hypogonadisme hypogonadotrophique [55]. D'autres conditions sont identifiables mais non réversibles, tel que l'atrophie testiculaire bilatérale secondaire à l'orchite virale [55]. Lorsque l'identification de l'étiologie d'une analyse du sperme anormal n'est pas possible, comme cela est le cas de nombreux patients, la condition est appelée idiopathique [55]. Lorsque la raison de l'infertilité n'est pas claire, avec une analyse normale de sperme et une évaluation du partenaire, l'infertilité est dite inexplicée [55].



### **2.1.3 Les facteurs de risque de l'infertilité**

#### **1. L'âge maternel**

La fertilité de la femme diminue naturellement avec l'âge [5-7]. La fécondité de la femme est à son maximum à la vingtaine et diminue rapidement à partir de l'âge de 35 ans [7]. La fécondabilité naturelle d'un couple est de 25 % par cycle à un âge féminin de 25 ans, 12 % à 35 ans et seulement 6 % à 42 ans [58]. Après l'âge de 25 ans, les chances de concevoir après six mois, un an et deux ans de tentatives de conception régulière sont de 60 %, 80 % et 90 %, respectivement [58]. Ces taux sont diminués de 50 % chez les femmes âgées de 35 ans et de 75 % à l'âge de 42 ans [58]. La figure 1 illustre l'augmentation de la prévalence de l'infertilité avec l'âge de la femme au Canada selon trois différentes définitions de l'infertilité [3].

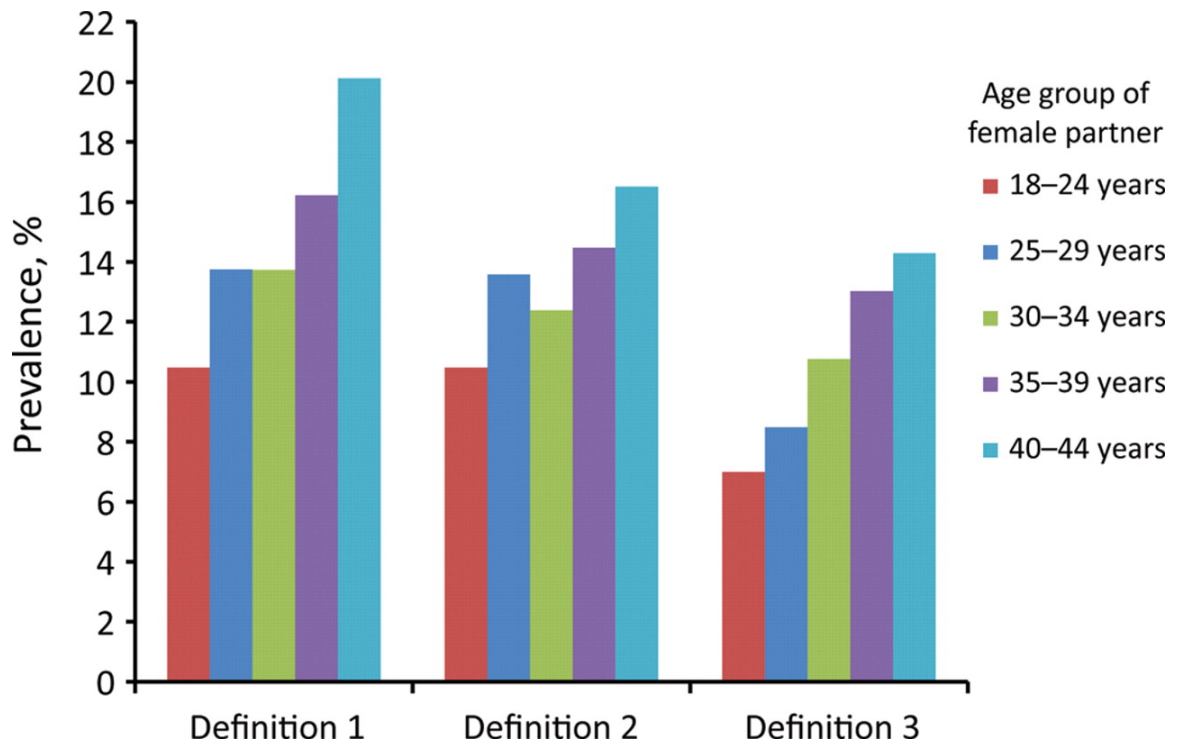


Figure 1: Prevalence of current infertility by age group of female partners, according to three definitions.

Tiré de Tracey Bushnik et al. Hum. Reprod. 2012;27:738-746 [3] avec la permission de l'éditeur (voir Annexe 8)

La raison principale de la diminution de la fertilité avec l'âge est le déclin des fonctions ovariennes [7]. Ceci se traduit par une baisse considérable de la réserve folliculaire et un vieillissement ovarien à l'approche de la ménopause [37, 59]. Au fur et à mesure que la réserve folliculaire diminue, les follicules deviennent de moins en moins sensibles à la stimulation par l'hormone folliculostimulante (FSH) et donc nécessiteraient plus de stimulation pour accomplir le processus de maturation et d'ovulation [59]. Les femmes deviennent ainsi plus susceptibles d'avoir un avortement spontané étant donné que la qualité des follicules diminue au fur et à mesure que le nombre de follicules restants baisse [59, 60]. L'incidence d'avortement spontané augmente de 9,7% chez les femmes âgées de moins de 30 ans à 21,4% chez les femmes âgées

de 35 à 39 ans [7]. La diminution de la fertilité et l'augmentation du risque d'avortement spontané ont été attribuées aux anomalies de l'ovocyte qui sont plus communes chez les femmes plus âgées [59]. En effet, une fois fertilisé, un embryon normal devrait contenir 46 chromosomes [59]. Plus l'âge de la femme avance, plus sont les chances que ses ovocytes contiennent une diminution ou un excès du nombre de chromosomes [59]. Ce changement du nombre de chromosome est connu sous le nom d'aneuploïdie. Ces embryons ne résultent généralement pas en une grossesse ou résulte en un avortement spontané [59].

Le désir d'avoir un enfant à un âge plus avancé est observé dans plusieurs pays développés. Les statistiques canadiennes ont révélé qu'en 2011, l'âge moyen à la maternité était de 30,2 ans et de 28,5 ans à la première naissance, les moyennes les plus élevées observées jusqu'alors [61]. Le taux de fécondité des femmes au Canada, qui est le nombre de naissances vivantes pour 1 000 femmes, a diminué de 102 pour 1000 femmes âgées de 25 à 29 à 50,1 pour 1000 femmes âgées de 35 à 39 ans [62].

## **2. L'âge paternel**

Contrairement au déclin de la fertilité chez la femme, la fertilité de l'homme semble peu affectée par l'âge [59]. L'effet de l'âge paternel sur la qualité du sperme et la fonction de la reproduction est controversé pour plusieurs raisons [59]. Tout d'abord, il n'y a pas de définition universelle du vieillissement paternel [59]. Malgré quelques changements dans la morphologie et la motilité des spermatozoïdes ainsi que la présence de certaines conditions médicales pouvant affecter les fonctions sexuelles, il n'y a pas d'âge limite à la conception chez l'homme [59]. Selon l'American Society for Reproductive Medicine'', la qualité du sperme se détériore avec l'âge, mais ne constitue généralement pas un problème de fertilité avant la soixantaine [59]. Toutefois,

selon une étude française, un risque accru d'échec de la conception est particulièrement observé chez les pères âgés de plus que 40 ans [63]. En second lieu, les données sur l'effet de l'âge paternel sur la qualité du sperme sont contradictoires pour les paramètres du sperme les plus couramment testés. Une récente revue de la littérature a suggéré la présence d'effets néfastes de l'âge paternel avancé sur la qualité du sperme, les fonctions testiculaires, les hormones de la reproduction et l'intégrité de l'ADN du sperme ainsi qu'une association à des changements épigénétiques et des aneuploïdies chromosomiques [64].

Ces changements pourraient affecter la fertilité et les issues de la reproduction chez les couples plus âgés, ce qui contribue à l'augmentation du risque de mortinaissances [65] et d'avortements spontanés [66]. L'augmentation de l'âge paternel a également été associée à d'autres troubles tels que l'autisme, la schizophrénie, et les troubles bipolaires [64].

Suivant la tendance à la hausse de l'âge moyen des femmes au premier accouchement, l'âge moyen des pères au moment de l'entrée dans la paternité a augmenté de manière significative de 27,8 ans à 29,1 ans entre 1995 et 2006 [67]. Il y a probablement une certaine baisse de la fertilité masculine avec l'âge mais les résultats restent confondus par l'âge de la partenaire féminine [44]. La fécondité reste donc beaucoup plus liée à l'âge du partenaire de sexe féminin [44].

### **3. Les traitements contre le cancer**

Certains traitements contre le cancer ont plus d'impact que d'autres sur l'infertilité. Les traitements de chimiothérapie peuvent endommager de façon permanente les ovules et le sperme [68]. L'irradiation du corps entier ou de la zone abdominale ou pelvienne peut entraîner une infertilité permanente tant chez l'homme que chez la femme, car elle peut endommager de façon irréversible les ovules et les spermatozoïdes [68]. L'irradiation de la zone pelvienne provoque souvent des dommages irréversibles à l'utérus, ce qui induit une incapacité de concevoir chez

la femme ou de mener une grossesse à terme [68]. Certains traitements du cancer du système reproductif exigent que des organes comme les testicules, l'utérus ou les ovaires soient enlevés ce qui entraîne l'infertilité. En plus de la zone traitée, l'impact de ces traitements sur la fertilité dépend aussi du type, de la dose, de la durée, et de la fréquence des traitements reçus [68].

#### **4. Tabagisme et consommation d'alcool**

Le tabagisme est associé à une diminution de la fertilité chez les fumeuses [69, 70]. Il a été rapporté que le tabagisme passif chez la femme était associé à un retard de la conception [71]. Il a été aussi démontré que le tabagisme affecte négativement les paramètres du sperme [72-78]. Cependant, la relation entre les habitudes tabagiques chez les hommes et sa fécondité demeure incertaine. Il semble que l'exposition au tabac in utero du fœtus soit associée à une baisse de la fertilité plus tard dans la vie [79]. Il n'y a cependant pas d'évidence quant à l'impact de l'utilisation de la thérapie de remplacement de la nicotine sur l'infertilité [45].

Les résultats concernant l'impact de la consommation d'alcool sur la fécondité sont contradictoires [80-85]. Selon l'agence de la santé public du Canada, il n'y a pas de quantité d'alcool acceptable ni de bon moment pour consommer de l'alcool lorsque une femme est enceinte ou songe à le devenir [86]. Une étude de cohorte a démontré que les buveuses de vin (jusqu'à sept unités par semaine) avaient un temps jusqu'à la grossesse légèrement plus court que les non-buveuses de vin et les buveuses d'autres boissons alcoolisées, après ajustement pour l'âge, la parité, le tabagisme et l'IMC [87]. La consommation excessive d'alcool (plus que trois à quatre unités par jour) peut affecter la qualité du sperme, mais l'effet est réversible et il n'y a aucune preuve d'un lien de causalité entre la consommation modérée d'alcool et une faible qualité du sperme [73, 88, 89].

## 5. Insuffisance pondérale ou surpoids

Les poids extrêmes, tel que l'anorexie ou l'obésité morbide, peuvent induire un dysfonctionnement hypothalamique et conduire à l'absence de l'ovulation. Chez les femmes avec un IMC < 20, une faible libération de l'hormone de libération des gonadotrophines hypophysaires (GnRH) conduit à une faible libération des hormones lutéinisante (LH) et FSH et donc une faible sécrétion de l'œstradiol ovarien [90]. Les femmes ayant un IMC supérieur à 27 sont plus à risque d'oligo-ovulation [91]. Il a été démontré que les femmes avec un IMC > 30 kg / m<sup>2</sup> (obèses) prennent plus de temps à concevoir, par rapport aux femmes avec un IMC plus faible, même après ajustement pour d'autres facteurs tels que l'irrégularité des cycles [92-94]. Un IMC de 30 ou plus a été rapporté comme un facteur de risque d'avortement spontané chez les femmes ayant conçu avec un don d'ovocyte [95].

Une étude observationnelle a rapporté un nombre significativement réduit de spermatozoïdes avec une motilité normale chez les hommes en surpoids (IMC 25-30 kg / m<sup>2</sup>) ou obèses (IMC > 30 kg / m<sup>2</sup>) comparativement à des hommes ayant un poids normal (IMC 20-24 kg / m<sup>2</sup>) [96]. L'obésité peut avoir un effet délétère sur la fonction érectile chez les hommes présentant des facteurs de risque de maladies vasculaires telles que les maladies cardiaques et le diabète [97].

## **2.2 Description des principaux traitements de l'infertilité**

Différentes interventions sont offertes aux couples infertiles. Des interventions de base qui incluent la mise en place de saines habitudes de vie et/ou des traitements des conditions endocriniennes (e.g. traitement de l'hypothyroïdie chez la femme ou chez l'homme) sont priorisées [8]. L'approche chirurgicale de certaines conditions sont aussi parmi les interventions initialement considérées [8]. Certains problèmes d'infertilité peuvent être traités au moment du diagnostic et d'autres nécessitent des traitements plus avancés. Par exemple, si les trompes de Fallope sont bouchées ou anormales à la radiographie, une laparoscopie permettra à la fois de confirmer le diagnostic et d'effectuer un traitement. Un recours aux traitements de la procréation médicalement assistée (PMA) est ensuite envisagé selon la cause de l'infertilité. Ces traitements incluent:

### **2.2.1 La stimulation ovarienne et l'induction de l'ovulation**

L'induction de l'ovulation est un traitement de stimulation ovarienne habituellement utilisé chez des femmes avec des troubles de l'ovulation du groupe I ou du groupe II (voir section 2.1.2.1) soient des femmes qui n'ovulent pas ou qui ovulent de façon irrégulière [8, 98]. La stimulation ovarienne contrôlée (aussi appelé suroovulation) est un traitement de stimulation ovarienne chez les femmes qui ovulent [8]. La stimulation ovarienne et l'induction de l'ovulation visent à recruter un ou deux follicules ovariens et à provoquer leur maturation, puis leur libération [98]. Il est aussi nécessaire que les taux d'œstradiol ( $E_2$ ) et l'épaisseur de l'endomètre soient appropriés pour la nidation [98]. Souvent, les mêmes traitements sont utilisés pour l'induction et la stimulation de l'ovulation. Ces traitements peuvent inclure des stimulants ovariens ainsi que des thérapies adjuvantes. Le type de protocole utilisé (long, court, dosage) et

les approches thérapeutiques (monothérapie, thérapies adjuvantes) diffèrent selon la cause de l'infertilité et dépendent de l'objectif du traitement (le nombre de follicules visé, le type de fécondation planifié). De plus, la façon dont une patiente répond au traitement peut varier d'un cas à l'autre et d'un cycle à l'autre [8]. Pour éviter le développement de plusieurs follicules, la sensibilité ovarienne aux stimulants ovariens doit être établie et la dose efficace la plus faible doit être utilisée. Le traitement doit être aussi individualisé et surveillé par la mesure du niveau d'œstradiol (E<sub>2</sub>) et avec des échographies ovariennes. Par la suite, la fécondation sera le résultat d'une relation sexuelle, d'une IIU ou de la FIV [99].

Plusieurs protocoles pour la stimulation et l'induction de l'ovulation, présentés dans le tableau 2.2.1, sont utilisés en fonction de la présence ou non d'un dysfonctionnement ovarien, du type du dysfonctionnement ovarien et de la réponse au traitement. Dans ce manuscrit de thèse, le terme stimulation ovarienne (SO) sera utilisé pour désigner l'approche d'induction ou de stimulation de l'ovulation.

### **2.2.2 L'insémination intra-utérine (IIU)**

L'insémination intra-utérine est une intervention au cours de laquelle, à l'aide d'un petit tube (cathéter), un échantillon de sperme est injecté directement au fond de l'utérus [100]. Elle est principalement indiquée pour les échecs de grossesse malgré l'ovulation, pour des infertilités inexplicables ou d'infertilité masculine associée à une anomalie due au nombre des spermatozoïdes ou à un problème de motilité ou de morphologie de ces derniers [8, 100]. La SO peut se faire avec des agents oraux comme le clomiphène ou le létrozole [8, 100]. Elle peut aussi se faire avec des agents injectables comme les gonadotrophines le but étant généralement d'obtenir un à trois follicules (avec au moins un follicule dominant mesurant de 16 à 19 mm)



[8]. Les gonadotrophines chorioniques humaines (hCG), les progestérones et les estrogènes peuvent être utilisés pour déclencher l'ovulation et supporter la phase lutéale, respectivement [8, 100].

Tableau 2.2.1: Sommaire des principaux stimulants ovariens et thérapies adjuvantes utilisés dans le cadre de l'approche de stimulation ovarienne.

Stimulant ovarien/ Nom commercial	Thérapie standard	Indication	Mode d'action	Adjuvants	Taux de grossesse	Grossesses multiples ou MCM
9						
<b>Citrate de Clomifène</b>  <b>Clomid</b> <b>Serophène</b>	50 mg po die x 5 jours S'il y a ovulation: même dose pour le cycle suivant (max 6 cycles) S'il n'y a pas d'ovulation: ↑ 50 mg/jour à chaque cycle (max 150 mg/ dose et/ou 750 mg/cycle) [100]	L'absence d'ovulation ou l'ovulation non-fréquent (oligo-ovulation) d'origine Idiopathique (WHO group IIa)[101] et les femmes SOPK (WHO group IIb) [101, 102]	En bloquant les récepteurs d'œstrogènes, stimulent la sécrétion des gonadotrophines naturelles (FSH et LH) de la glande hypophysaire. Ceci conduit à la sélection des follicules, la production d'œstrogènes et l'apparition finale d'une poussée de LH au milieu du cycle suivi de l'ovulation [103]	± hCG ± Metformin [100]	20% / cycle [101]  36-45%/ patiente [101, 103]  Taux de grossesse cumulative: 37-97% [104] [100]	Taux de grossesses multiples: 7.0-13.0%, [101, 103, 105-107] Incidence de grossesses multiples: 15-30% [100] Taux de MCM : 4% [106] Pas d'évidence d'augmentation du risque de MCM [108] [103, 109]
<b>Tamoxifène</b>  <b>Novadex</b>	20 mg po bid x 5 jours S'il n'y a pas d'ovulation: ↑ 80 mg/jour à chaque cycle [110]	L'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien doit être fonctionnel	L'axe hypothalamo-hypophysaire doit être fonctionnel		30-50% / patiente [111-114]	Taux de grossesses multiples comparable au CC [114]  Absence d'évidence de tératogénicité [115]
Les inhibiteurs de l'aromatase						
<b>Létrozole</b>  <b>Femara</b>	2,5-7,5 mg po die x 5 jours [100]	L'absence d'ovulation, l'ovulation non-fréquent (oligo-ovulation) (WHO group IIa)[101] et les femmes SOPK (WHO group IIb) [101, 116] résistantes au CC Infertilité inexplicée [117, 118]	Inhibent l'enzyme responsable de la synthèse des œstrogènes et empêche par conséquent la rétroaction négative par œstradiol sur l'axe hypothalamo-hypophysaire et augmente ainsi la libération de GnRH, FSH et LH [119]	± hCG ± Metformine [100]	11-50% [106, 107, 114]  Taux de grossesse supérieur au CC [118, 120]	Taux de grossesses multiples: 8.3% [107]  Taux de grossesses multiples inférieur au CC [120]  Taux de malformations congénitales : 6.6% [107]  Tératogénicité controversé [107, 119, 121-123]

<b>Metformine</b>  <b>Glucophage</b>	500 mg po tid à 850 mg po bid (max 2 g/jour) pendant 6 à 12 cycles Commencer à 250 à 500 mg po bid à tid Augmenter graduellement selon la tolérance digestive La durée de traitement peut aller jusqu'à 8 semaines de gestation selon certaines études [100]			CC	Taux de grossesse plus élevé que le placebo [124]  Taux de grossesse supérieur lorsque combiné au CC [116, 124]	Taux de grossesse multiples plus faible que le CC [120]  Lorsque combiné au CC le taux de grossesses multiples est de 3.1% [116]  Taux de MCM : 4% [106] Absence d'évidence de tératogénicité
Les gonadotrophines humaines (GnRH)						
<b>Ménotropines urinaires (uFSH+uLH)</b>  <b>Repronex Menopur</b>  <b>Urofollitrophine (u-hFSH)</b>  <b>Bravelle Follitropine recombiné (rFSH)</b>  <b>Puregon Gonal-F</b>	<i>Thérapie conventionnelle:</i> 75 à 150 UI / jour  <i>Thérapie faible dose:</i> 37,5 UI / j (↑ par paliers de 37,5 UI)  <i>Thérapie décroissante:</i> 150 UI / j (↓ par paliers de 37,5 UI) <i>Protocole séquentiel</i> (Thérapie croissante/ décroissante): Débuter jour 3-4 du cycle selon protocole et selon le dosage d'œstradiol et l'échographie  Des changements de dose sont possibles dans le même cycle en fonction de: • la concentration d'œstradiol • le diamètre/nombre de follicules  Durée 12 jours mais peut varier selon la réponse [100]	Hypogonadisme hypogonadotrophique (WHO groupe I) [101] et les femmes SOPK (WHO group IIb)  Utilisées en second recours chez les femmes résistantes aux anti-estrogènes et aux inhibiteurs d'aromatase Utilisées aussi chez les femmes souffrant d'Insuffisance ovarienne débutante (WHO group III) [101]	Thérapie de substitution en raison de la production limitée de la FSH et de la LH hypophysaire Stimule la croissance folliculaire, mais résulte en une production insuffisante d'œstrogènes [125]	+hCG (50 UI / jour) chez une femme ayant une aménorrhée aiguë [126]  hCG est administré pendant la phase lutéale afin de diminuer l'incidence de malformations durant la phase lutéale et ainsi augmenter le taux de grossesse	20%/cycle [127]	Taux de grossesses multiples: 5-20%/ cycle [127-129]  Taux de MCM : 4-5% [128]

<b>Lutropine recombiné (rLH) Luveris</b>	75-150 UI SC die (max 225 UI/jour) Pourrait être mélangé à Gonal-F [100]					
<b>Gonadotrophine chorionique humaine (hCG)</b>						
<b>hCG urinaire hCG injection Pregnyl</b>	Dose unique hCG injection 5000 à 10 000 UI SC ou IM Pregnyl : 5000 à 10 000 UI IM Ovidrel : 250 µg SC [100]	Programmée après l'obtention d'un développement folliculaire adéquat (> 18 mm) en réponse à la stimulation ovarienne et en vue du prélèvement d'ovule dans le cadre des TRA [100]	Induit la maturation des ovocytes et déclenche l'ovulation en cycle stimulé [130]	Dans le cadre de la PMA stimulée par des gonadotrophines dans un protocole avec antagoniste de la GnRH [130]	N/R	N/R
<b>hCG recombinante (r-hCG) Ovidrel</b>						
<b>Les agonistes de GnRH</b>						
<b>Buséréline Suprefact</b>	Injectable : 0,5 mg SC die Nasale : 1 inh/narine 5 fois/jour Doses et moment d'administration varient durant le cycle selon le protocole [100]	Avoir un contrôle complet de l'axe hypothalamo-hypophysaire dans le cadre des TRA afin de prévenir le pic de LH et l'ovulation [100]	Prévient l'augmentation prématurée de la LH en désensibilisant les récepteurs de GnRH. Ceci conduit à l'augmentation du nombre d'ovocytes récupérés.			
<b>Leuprolide Lupron</b>	0,5 mg SC die Doses et moment d'administration varient durant le cycle selon le protocole [100]	Débuté au jour 21 du cycle antérieur (protocole long) ou 2 jours avant (protocole court) le début des gonadotrophines (FSH et parfois LH)	Diminue le nombre de cycles annulés [130]	Dans le cadre de la PMA stimulées par hMG ou rFSH [130]	28.3% [131]	Taux de grossesses multiples: N/R Absence d'évidence de tératogénicité
<b>Nafareline Synarel</b>	L'inhalation dans une narine le matin 1 inhalation dans l'autre narine le soir Doses et moment d'administration varient durant le cycle selon le protocole [100]					

Antagonistes de GnRH						
<b>Cérorélix</b>		Avoir un contrôle complet de l'axe hypothalamo-hypophysaire dans le cadre des TRA afin de prévenir le pic de LH et l'ovulation [100]				
<b>Cetrotide</b>						
<b>Ganirelix</b>	50 µg SC die Débuter jour 5-6 du début des gonadotrophines et cesser le jour d'hCG Min 12 h, max 30 h entre la dernière dose de 250 µg et l'hCG [100]	Débuté après le début des gonadotrophines soit le jour 5 ou 6 de stimulation (protocole fixe), soit lorsqu'un des follicules a un diamètre > ou = à 14 mm (protocole flexible) [100]	Inhiber de manière compétitive la sécrétion de LH et la FSH de la glande pituitaire et de l'œstradiol (E2), en bloquant la liaison de GnRH à l'hypophyse avec un mécanisme dose-dépendant ce qui provoque une suppression rapide de la libération GnRH [130]	± gonadotrophines [130]	28.3% [131]	Taux de grossesses multiples: N/R  Absence d'évidence de tératogénicité
<b>Orgalutran</b>						
La progestérone et les œstrogènes						
<b>Progestérone pour injection</b>	50 mg IM die [100]	Insuffisance de production de progestérone [100]	Stimulent et régularisent la prolifération de l'endomètre [132] Essentielles au processus d'implantation et à la poursuite de la grossesse avant l'établissement du placenta [133] Poursuivi jusqu'à huit semaines si la grossesse est confirmée [100]	Généralement dans un cycle stimulé avec des gonadotrophines ou utilisant des analogues de la GnRH [100] [132]	Taux de grossesse augmenté par rapport à la non utilisation [134]	Taux de grossesses multiples : N/R  Absence d'évidence de tératogénicité [133]
<b>Prometrium</b>	200 mg intra-vaginale tid [100]					
<b>Crinone</b>	1 application (90 mg) intra-vaginale die [100]					
<b>Endometrin</b>	200-300 mg intra-vaginale bid à tid [100]					
<b>Estrace</b>	2 mg po bid-tid Les doses varient selon les protocoles [100]					
<b>Climara</b>	300 µg/semaine Les doses varient selon les protocoles [100]					
					N'améliore pas la probabilité de conception dans le cadre de la FIV [132]	

FSH: Hormone folliculostimulante ou Follicle-stimulating hormone ; LH: Hormone lutéinisante ou Luteinizing hormone; TRA: Techniques de reproduction assistée; FIV : Fécondation in vitro; GnRH: Hormone de libération des gonadotrophines hypophysaires ou Gonadotropin-releasing hormone; hCG: Gonadotrophine chorionique humaine ou Human chorionic gonadotropin; IM: voie intramusculaire; bid: 2 fois par jour; Tid: 3 fois par jour; die: 1 fois par jour ou dans la journée ou idem; PO: voie orale; SC: voie sous-cutanée; UI: Unité internationale; WHO: World Health Organization; mg: milligramme;  $\mu$ g : microgramme ; N/R non-rapporté.

### **2.2.3 Les techniques de la reproduction assistée (TRA)**

Les TRA incluent la fécondation in vitro (FIV) et les procédures qui lui sont liées. Le cycle de la FIV commence par une stimulation des ovaires au moyen d'hormones exogènes afin de programmer la collecte d'ovules. Ensuite les ovules et les spermatozoïdes sont fécondés en laboratoire de manière conventionnelle ou par injection intracytoplasmique de spermatozoïdes (IICS). Cette dernière consiste en une micromanipulation et une injection directe d'un seul spermatozoïde dans le cytoplasme de l'ovocyte [8]. Une fois plusieurs embryons obtenus, l'un sera implanté au niveau de l'utérus et les autres peuvent être cryoconservés. La FIV est souvent indiquée pour l'infertilité masculine sévère, l'infertilité tubaire, l'endométriose sévère, l'infertilité inexplicée ou la réserve ovarienne diminuée [8, 100]. Elle est aussi le choix thérapeutique en cas d'échec des traitements de première ligne ou suite à un ensemble d'éléments observés [8]. Les essais indiquent des taux de naissance vivante variant entre 1,8 et 40,5 % selon l'âge de la patiente [8, 135]. Un taux de 25 à 35 % de grossesses multiples a été rapporté [135]. Le risque de grossesses multiples peut être diminué par le transfert sélectif d'un seul embryon [135]. Les recommandations entourant le nombre d'embryons à transférer se fondent sur des facteurs de pronostic de grossesse et de naissance vivante de même que sur le jugement clinique du médecin. Ces facteurs incluent la qualité de l'embryon, le nombre de tentatives infructueuses, l'âge avancé de la femme, le don d'ovule, etc. [8]. D'autres techniques peuvent être aussi utilisées dans le cadre d'un cycle de FIV. Celle-ci incluent les techniques de récupération de spermatozoïdes telles que l'aspiration de l'épididyme (PESA) ou testiculaire (TESA) cryoconservation et la congélation de gamètes ou d'embryons [8].

Plusieurs protocoles peuvent être utilisés dans un cycle de FIV. On y retrouve le protocole long, le protocole court et le protocole antagoniste [8]. Ce dernier protocole a l'avantage d'utiliser des doses moindres de gonadotrophines et réduit donc le risque du syndrome d'hyperstimulation ovarienne [8]. Le choix d'un protocole se fait généralement en considérant le profil de la patiente (par ex., âge, antécédents, réponse aux cycles précédents, réserve ovarienne, etc.) [100]. Les principales étapes de la FIV sont les suivantes:

**1. La stimulation ovarienne :** est réalisée avec des injections de gonadotrophines (FSH et parfois LH) pendant 7 à 12 jours pour stimuler le recrutement et la maturation de multiples follicules ovariens [100]. Les taux de grossesse suite à la SO varient entre 30 et 50 % selon l'âge de la patiente (pour les moins de 38 ans) [100]. Les taux grossesses multiples rapporté varient entre 25 et 35 % [100]. Le risque de grossesses multiples peut être diminué par le transfert sélectif d'un seul embryon dans les cycles de traitement faisant appel à une manipulation des gamètes [135].

**2. L'inhibition de l'activité ovarienne:** se fait dans le but de prévenir l'ovulation par la prévention du pic de LH [100]. Pour se faire, il est nécessaire d'avoir un contrôle complet de l'axe hypothalamo-hypophysaire à l'aide d'un analogue agoniste ou antagoniste de la GnRH [100]. Certains protocoles ajoutent un contraceptif hormonal combiné 7 à 10 jours avant de débiter la stimulation ovarienne [100].

**3. Le monitoring de l'ovulation:** il consiste principalement à évaluer la réponse ovarienne par une observation de la croissance folliculaire (taille, nombre et répartition des follicules) et à préparer la réceptivité endométriale [100]. Pour se faire, une échographie transvaginale est répétée régulièrement durant le cycle [100]. Un dosage de



l'œstradiol permettra un suivi supplémentaire afin d'évaluer la réponse au traitement. D'autres dosages hormonaux peuvent également être effectués selon l'évolution (par ex., progestérone, LH) [100].

**4. Le déclenchement de l'ovulation:** se fait par l'administration d'une dose unique d'hCG après un développement folliculaire adéquat (> 18 mm) en réponse à la stimulation ovarienne et en vue du prélèvement d'ovule avant la rupture folliculaire [100].

**5. La ponction ovarienne et la FIV:** réalisée 34 à 36 heures après l'injection d'hCG [100]. L'ovule prélevé et les spermatozoïdes sont ensuite mis en contact in vitro pour la fécondation. Empiriquement une antibioprofylaxie (e.g. azithromycine, doxycycline) est administrée pour prévenir une infection [100].

**6. Le support de la phase lutéale:** cette étape a pour but de préparer l'endomètre à l'implantation de l'embryon. Elle se fait par l'ajout de la progestérone et parfois l'œstradiol au protocole le lendemain de la ponction ovarienne. Ces deux agents seront poursuivis jusqu'à huit semaines si la grossesse est confirmée [100].

**7. Le transfert de l'embryon:** cette dernière étape consiste à transférer l'embryon au niveau de l'endomètre aux jours 3 à 5 après la fécondation [100].

## 2.3 Le programme Québécois de procréation assistée

Depuis la mise en place du programme québécois de remboursement de la PMA, en août 2010, la Régie d'Assurance Maladie du Québec (RAMQ) prenait en charge les frais médicaux et la médication entourant la PMA [136]. Ceux-ci incluent la SO ou l'induction de l'ovulation, les activités médicales liées à l'IIU, le prélèvement chirurgical du sperme, le prélèvement d'ovules ou de tissu ovarien, la FIV (incluant l'IICS et l'assistance à l'éclosion embryonnaire), le transfert d'embryons, le diagnostic génétique préimplantatoire, la cryopréservation des embryons, la congélation et l'entreposage de sperme [136]. Le remboursement de la PMA couvrait jusqu'à trois cycles stimulés ou six cycles naturels de FIV [136] [31].

Ce programme avait trois principaux objectifs, soient : 1) la réduction des grossesses multiples issues de la FIV de 25 à 30 % à un taux de 5 à 10 %, 2) permettre aux couples infertiles d'avoir des enfants, et 3) promouvoir la natalité en augmentant le nombre annuel de naissances de 1 000 à 1 500 par année [136]. Une des principales stratégies adoptées pour atteindre ces objectifs, est la restriction du nombre d'embryons transférés lors des cycles de la FIV tout en considérant l'âge de la femme, la qualité des embryons et le nombre antérieur de cycles de FIV[8].

Il a été estimé que les économies réalisées suivant à la réduction des grossesses multiples et des hospitalisations en soins intensifs néonataux qui lui sont associées, établies à 100 millions de dollars, seraient suffisantes pour autofinancer le programme proposé [136]. Entre 2012-2013, les données disponibles confirment la contribution du programme, et de sa réglementation relative au transfert d'un seul embryon à la fois, à la réduction de 55% de la proportion des naissances multiples vivantes conçues par la PMA au Québec comparant à 2009-2010 [136].

Selon les données du Canadian Assisted Reproduction (ART) Register (CARTR), l'augmentation de 17% du nombre de cycles de FIV et la diminution des taux de grossesses multiple jusqu'à 10,1% entre 2011-2014 au Canada ont été attribués en grande partie au programme québécois de remboursement de la FIV[137]. En 2014, le Québec a enregistré un taux de grossesses multiple de 3,4%, le plus faible au pays [137]. Malgré cette réduction remarquable, le Commissaire à la santé et au bien-être souligne que la contribution de la PMA aux naissances multiples est sept fois plus élevée que celle des CS [136]. Il a aussi conclu que même si le nombre d'enfants conçus par PMA a connu une nette augmentation, le poids démographique des 2% des naissances issues de la FIV, estimé en 2012-2013, reste modeste [136]. Contrairement à ce qui a été attendu, le nombre absolu d'enfants issus de la PMA et hospitalisés en soins intensifs néonataux n'a pas diminué et le coût global des hospitalisations en soins intensifs néonataux des nouveau-nés issus de la PMA a augmenté de 30% en 2011-2012 comparativement à 2009-2010 [136]. En plus des enjeux économiques soulevés, dont le dépassement des coûts, les montants alloués aux frais techniques et le coût des infrastructures, d'autres enjeux juridiques ont aussi été soulignés, tels que la nullité des contrats de mères porteuses, le droit des enfants nés de la PMA de retracer leurs origines dans les cas de dons de gamètes anonymes et les enjeux de filiation [136]. De nombreux enjeux éthiques et sociaux ont été aussi soulevés en lien avec des choix procréatifs qui interpellent les valeurs sociales [136].

En conséquence, une loi modifiant diverses dispositions législatives en matière de PMA a été adoptée. La mise en vigueur de cette loi le 10 novembre 2015 a mis fin à la couverture de plusieurs services de PMA qui étaient auparavant assurés dans le cadre de ce programme [138]. Les services d'IIU qui sont rendus par un médecin demeurent assurés pour un maximum de neuf cycles [138].

L'appel de plusieurs personnes, qui souhaitent avoir un enfant, à la gratuité de la FIV semble concrète [139] [140]. Malgré le fait que les économies, d'environ 48 millions de dollars par année prévues en modifiant les critères d'accès à la PMA n'ont pas été atteints depuis l'arrêt de ce programme en novembre 2015, la possibilité de rétablir ce programme est envisagé [139] [140]. Selon un communiqué du ministre de la Santé et des Services sociaux, un groupe d'experts en PMA a été créé en vue de guider le gouvernement du Québec dans son engagement de rétablir la couverture publique de la FIV prévu en 2020 [139].

## **2.4 Description des issues**

### **2.4.1 Les grossesses multiples**

#### **2.4.1.1 Définition, prévalence et risques associés aux grossesses multiples**

Le terme grossesses multiple englobe les grossesses gémellaire (deux nourrissons issus d'une même grossesse) et les grossesses de rang supérieur (trois nourrissons ou plus issus d'une même grossesse). Une grossesse multiple peut résulter de l'implantation d'un œuf unique (grossesse gémellaire monozygote), de deux œufs (grossesse gémellaire dizygote), de trois œufs (trizygote) dans le même placenta ou non. Selon leur nombre, les nourrissons issus d'une grossesse multiple sont appelés jumeaux, triplés, quadruplets, etc [141].

Les taux de grossesses multiples ont augmenté au cours des dernières décennies et représentent actuellement 3% de toutes les naissances dans le monde [142-144] En santé publique, l'importance des grossesses multiples est un phénomène relativement récent, influencé par la proportion croissante des grossesses gémellaires dizygotes et des grossesses de rang supérieur. Aux États-Unis, l'un des pays les plus concernés par cette augmentation, 131 269 nourrissons sont nés dans des accouchements jumeaux en 2011, ce qui représente un taux de naissance gémellaire de 33,2 pour 1000 naissances, soit une augmentation de 76% de 1980 à 2011 [143]. À son tour, le taux de naissance de rang supérieur aux États-Unis a augmenté de plus de 500% entre 1980 (0,37 pour 1000 naissances) et 1998 (1,94 pour 1000 naissances) mais a diminué par la suite à 1,37 pour 1000 naissances en 2011 [143]. Au Canada (à l'exception du Québec), le taux de naissances multiples a augmenté de 3,1 % en 2005 à 3,4 % en 2014 des naissances totales [144, 145]. D'après le rapport de Santé Canada de 2017, les taux de naissances multiples varient de 2,0% en Nunavut à 3,6% en Ontario[145]. Au cours des 30 dernières

années, le pays a enregistré une explosion du nombre des naissances multiples. Entre 1974 et 1990, les naissances gémellaires ont augmenté de 35 %, en regard de 100 000 grossesses menées à terme. Pour la même période, la fréquence des naissances de triplés ou plus a augmenté de plus de 250 % [141, 146]. La figure 2 illustre les tendances temporelles des taux de naissances gémellaires et des naissances de rang supérieur au Canada et aux États-Unis entre 1991 et 2009. Bien que moins extrêmes, les augmentations des taux de naissances multiples ont été retrouvées dans d'autres pays comme le Royaume-Uni, la France et l'Australie [15, 147-149]

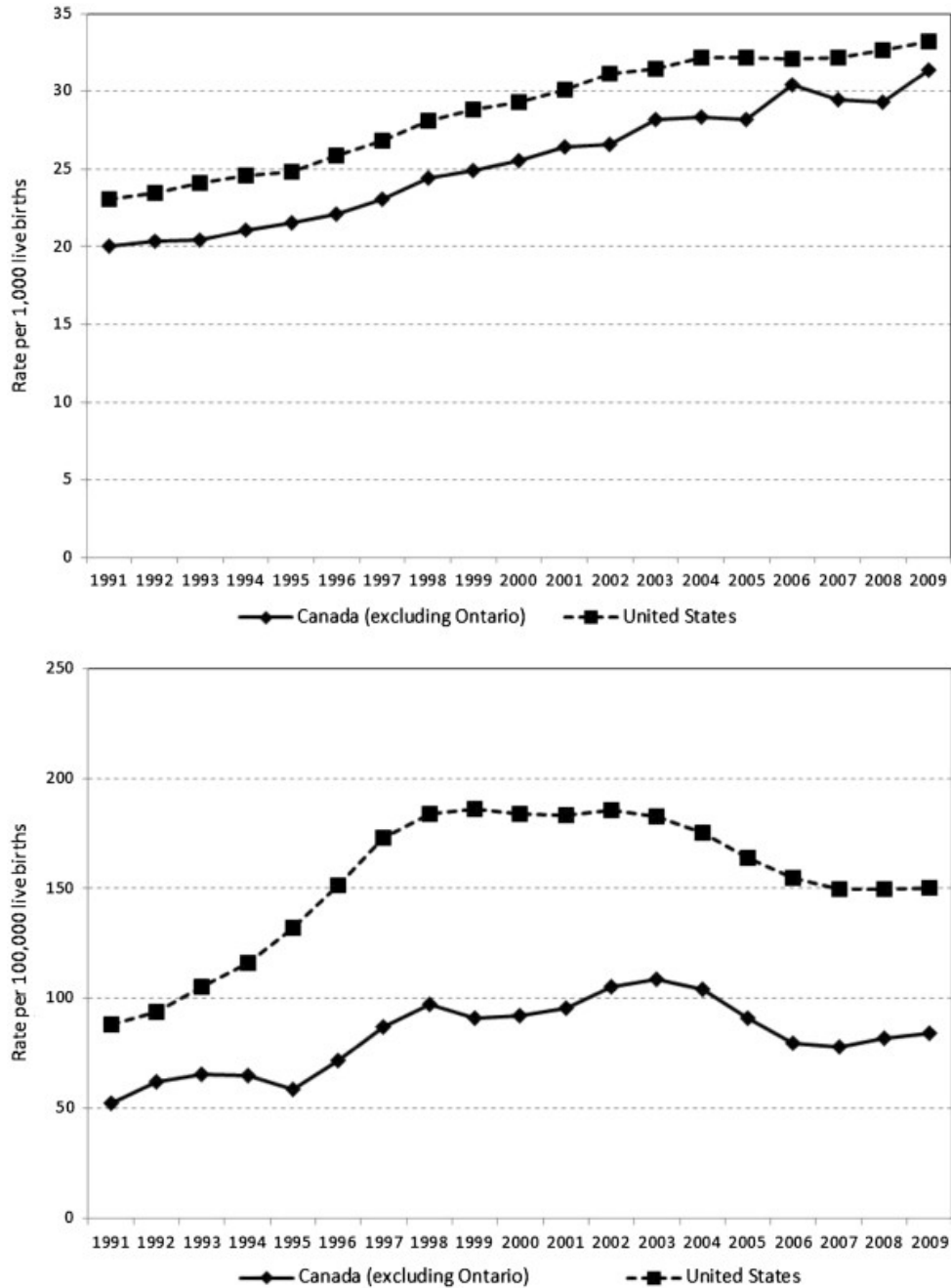


Figure 2: Temporal trends in rates of twin live births (upper panel) and triplet and higher-order (triplet+) multiple live births (lower panel) in Canada (excluding Ontario), and the United States, 1991–2009. Plots depict observed rates of twins (per 1,000 live births) and 3-year moving averages of observed rates for triplet+ (per 100,000 live births).

Tiré de Fell DB et al. BMC Pregnancy Childbirth. 2012;12:103.[16] avec la permission de l'éditeur (voir Annexe 8)

L'augmentation sans précédent des naissances multiples au cours des trois dernières décennies est une préoccupation majeure pour la santé publique dans le monde entier [15 , 18 , 141, 143, 146 , 150 ]. Par rapport aux singletons, les jumeaux sont plus que 3 fois à risque d'être mort-nés [18], plus que 6 fois à risque de mourir pendant la période néonatale [18], plus que 18 fois à risque d'être prématurés [18, 19, 144] et plus que 3 fois à risque d'être petits pour leurs âge gestationnel [18, 19, 144]. De même, les nourrissons issues de grossesses de rang supérieur sont plus que 9 fois à risque d'être mort-nés [18] et plus que 36 fois à risque de mourir pendant la période néonatale [18] par rapport aux singletons [18], plus que 500 fois à risque d'être prématurés [18, 19, 144] et plus que 2 fois à risque d'être petits pour leurs âge gestationnel par rapport aux singletons [18, 19, 144]. Les nourrissons issus de naissances multiples ont 46% plus de risque d'avoir des MC comparativement aux singletons [151] et utilisent beaucoup plus de ressources hospitalières pendant la période néonatale et la première année de vie [18]. Ces enfants issus de grossesses multiples sont plus à risque de développer des troubles du développement et des séquelles graves et permanentes. Les parents des enfants issus de naissances multiples subissent un stress accru du point de vue physique, financier et psychosocial [141].

#### **2.4.1.2 Facteurs de risque des grossesses multiples**

Les grossesses multiples résultent d'une complexe interaction entre des facteurs génétiques et environnementaux. L'âge maternel avancé, les antécédents familiaux (facteurs héréditaires), la parité avancée et la PMA sont les principaux facteurs de risque établis [152-154].

##### **1. L'âge maternel**

L'augmentation des taux de jumeaux et de naissances de rang supérieur au cours des trois dernières décennies est parallèle à l'augmentation de l'âge maternel à la conception, qui



prédispose aux naissances multiples naturelles [141, 155, 156]. Il a été démontré que le plus haut risque de grossesses gémeillaires dizygote est observé à un âge maternel de 37 ans [157, 158].

En 2006 au Canada, des taux de jumeaux et de naissances de rang supérieur de 449 et 27 sur 100 000 naissances, respectivement, ont été attribués à l'âge maternelle uniquement [153]. Entre 2002 et 2006, il a été conclu que la contribution de l'âge aux taux des naissances de rang supérieur est plus grande que sa contribution aux naissances gémeillaires [153]. Entre 1971 et 2011, des données Américaines ont démontré que, chez les femmes âgées de moins de 30 ans, les proportions des naissances de jumeaux et des naissances de rang supérieur ont augmenté de 39% et 60%, respectivement. Tandis que la proportion des naissances multiples chez les femmes âgées de 30 ans et plus a augmenté de 125% durant la même période [16].

## **2. L'ethnicité, la parité et les antécédents familiaux**

La prévalence de grossesse gémeillaire dizygote varie selon l'origine ethnique. En effet, une prévalence de 1,3 pour 1 000 a été observé au Japon, 8 pour 1 000 aux États-Unis et en Europe et 50 pour 1 000 au Nigeria [152, 159, 160]. Le risque de grossesse gémeillaire dizygote a été associé aux antécédents familiaux maternels de grossesses gémeillaires [152, 154, 159, 161, 162]. Le mécanisme de cette association a été expliqué en 1959 par Bulmer [163]. Aucune association n'a été observée entre les grossesses multiples et les antécédents paternelles de naissances multiples [154]. Le risque de grossesse gémeillaire dizygote a été aussi associé à la parité avancée [159]

## **3. Contribution de la PMA aux naissances multiples**

Il est bien établi que la fécondité diminue rapidement avec l'âge (> 35 ans) et que la maternité retardée augmente la nécessité du recours à la PMA [164]. Il a été estimé que les deux

tiers de l'augmentation des naissances multiples entre 1980-2006 ont été attribués à la PMA [165]. Au Canada, le taux de naissances multiples conçues à l'aide des TRA est passé de 30.2% en 2007 [166] à 7,4% en 2018[167]. Le Québec a enregistré, en 2014, le plus faible taux de naissances multiples conçues à l'aide des TRA au pays et dans son histoire, et qui était de 3,4% [137]. Cette diminution des taux de grossesses multiple a été attribué en grande partie au financement de la PMA au Québec et sa réglementation sur le transfert d'un seul embryon à la fois [137, 167]. Au Québec, entre 2012-2013, le nombre d'enfants conçus suite à PMA a connu une nette progression pour atteindre 2 % des naissances enregistrées dans la banque MED-ÉCHO [136]. Dans la même année, il a été estimé au Québec qu'un nouveau-né vivant sur 6 issus de la PMA venait d'une grossesse multiple, comparativement à un sur 40 nouveau-nés vivants de CS [136]. Tel que démontre la figure 3, bien que la PMA ne soit pas le principal facteur contribuant aux naissances gémellaires, la plus grande proportion des naissances de rang supérieur a été attribué à la PMA. Des données aux États-Unis ont indiqué qu'en 2011, 36% des naissances gémellaires et 77% des naissances de rang supérieur étaient attribuables à la PMA [16]. Plus spécifiquement, 17% des naissances gémellaires et 32% des naissances de rang supérieur étaient attribuables à une conception suite à des TRA, tandis que 19% des jumeaux et 45% des naissances de rang supérieur étaient attribuables à une conception suite à des traitements de fertilité autre que les TRA [16].

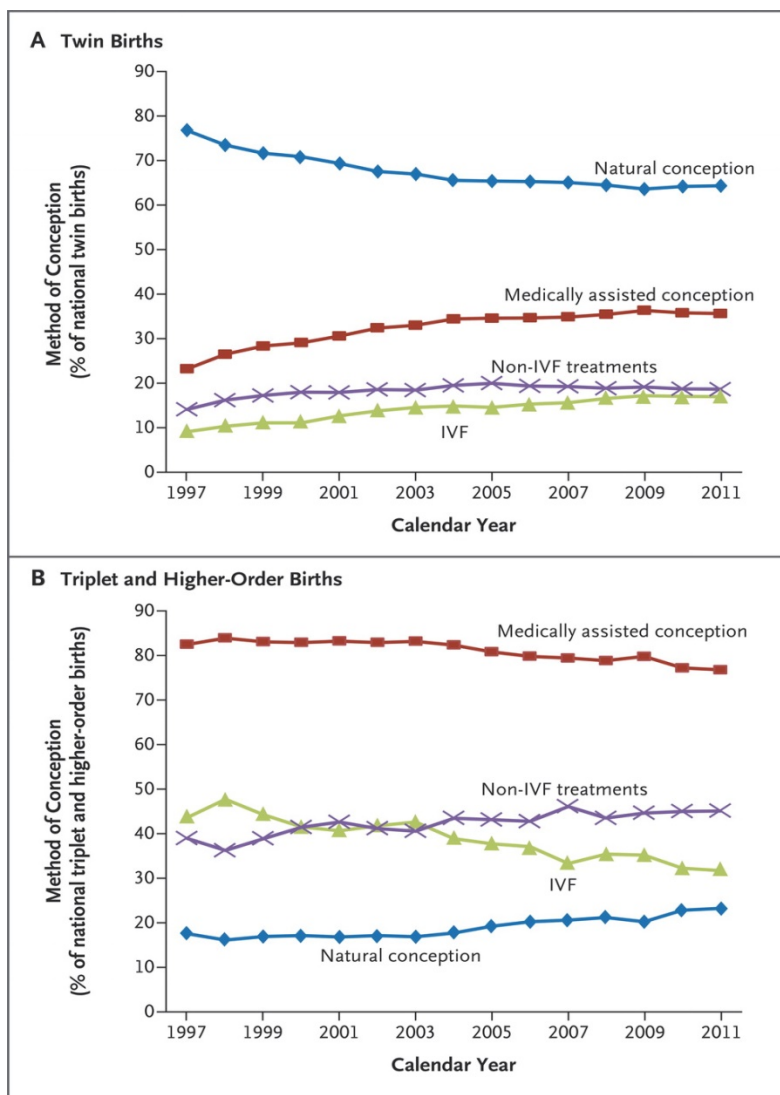


Figure 3: Rates of Multiple Births, 1971–2011. Shown are observed national rates of twin births (Panel A) and triplet and higher-order births (Panel C), as well as the rates adjusted for maternal age, for the period from 1971 to 2011. Also shown are observed maternal age patterns for twin births (Panel B) and triplet and higher-order births (Panel D) during the same period. Tiré de Kulkarni, Aniket D et al. NEJM. 2013;369(23):2218-25 [16] avec la permission de l'éditeur (voir Annexe 8)

#### 4. Le transfert de multiples embryons

Malgré les tendances d'augmentation des taux de grossesses multiples, plusieurs indicateurs suggèrent que l'incidence des naissances multiples s'est stabilisée. Le taux de naissances de rang supérieur a atteint un sommet en 1998 et est en déclin depuis [16]. Ce déclin

se produit malgré l'utilisation croissante des TRA. En effet, aux États-Unis, le nombre de cycles de TRA est passé de 99 629 en 2000 à 176 247 en 2012 [168], et au Canada, le nombre de TRA a augmenté d'environ 21% entre 2003 et 2015 (de 10 656 à 28 657) [169, 170]. Cette baisse des taux de naissances multiples a aussi coïncidé avec une réduction de 70% du nombre de transfert de trois embryons ou plus durant les cycle de la FIV et une diminution de 33% de la proportion des naissances de rang supérieur attribuable à la FIV[16]. L'explication potentielle à ces tendances opposées dans les taux de naissances multiples est le changement dans la pratique clinique liée à la PMA. En effet, la prévention des grossesses de rang supérieur durant les cycles incluant la FIV vise la limitation du nombre d'embryons transférés durant les cycles de TRA ou la réduction des grossesses de rang supérieur à des grossesses gémellaires ou simple grâce à la réduction des grossesse multi-fœtales [171].

Il est bien établi que le transfert de deux embryons ou plus durant les cycles de la FIV est associé à un haut risque de grossesses multiples [172-175]. Le transfert d'un seul embryon est une stratégie qui est utilisée pour réduire les taux de naissances multiples attribuables aux TRA. Afin de minimiser le risque de grossesse multiple, le 'American Society for Reproductive Medicine (ASRM)' et le 'Society for Assisted Reproductive Technology (SART)' recommandent le transfert électif d'embryon unique (eSET) chez les femmes âgées de moins de 38 ans[176]. Afin de préserver les taux de grossesses et diminuer le risque de jumeaux, le transfert d'un seul blastocyste euploïde est recommandé aux femmes de 42 ans ou moins [176]. Dans certaines circonstances, le transfert d'un nombre d'embryons inférieur ou supérieur aux limites recommandées par ces critères, dans des limites raisonnables, peut être justifié par les conditions cliniques du patient ainsi que ceux liés au pronostic soient, l'âge, la parité (naissance vivante précédente après un cycle de FIV), conditions médicales, qualité de l'embryon

(embryons euploïdes, la disponibilité de blastocystes vitrifiés haute qualité au jour 5 ou au jour 6 si le transfert d'embryons congelés), possibilité de cryoconservation (nombre d'embryons de haute qualité disponibles pour la cryoconservation) et l'expérience clinique avec des techniques plus récentes [176].

La méta-analyse de Pandian et al. 2013 a démontré que le taux de grossesses multiples était significativement plus faible suite au transfert d'embryon unique (stade de clivage ou de blastocyste) (1-3%) comparativement au transfert de deux embryon (14%) [177]. Il a aussi été rapporté que le transfert de deux embryons était associé à une diminution de 64% du taux de grossesse multiple comparativement au transfert de trois ou quatre embryons [177].

Le transfert d'un embryon unique pendant le cycle se traduit par des grossesses de singleton moins à risque de morbidité et de mortalité par rapport aux grossesses multiples [153, 178]. Entre 1997 et 2011, l'utilisation accrue du transfert d'un seul embryon au cours de la FIV a réussi à réduire considérablement le taux de naissances de rang supérieur dans plusieurs pays [16, 18, 156, 179, 180].

Durant la période des études 1 et 2 (2006 à 2008), aucune restriction réglementaire relative au nombre d'embryons à transférer n'était en vigueur. Le transfert sélectif d'un seul embryon ou de deux embryons étaient fait sur une base volontaire [166, 179].

Une proportion importante (15%) du fardeau clinique et économique associé aux naissances multiples pourrait être évitée par un transfert d'embryon unique [10]. L'augmentation de l'utilisation de la PMA à l'échelle mondiale et les taux élevés de naissances multiples dans plusieurs pays mettent en évidence la nécessité de stratégies qui encouragent le transfert d'un seul embryon [10]. Des inquiétudes, cependant, subsistent quant à une diminution potentielle

des taux de natalité avec un transfert d'un seul embryon, et la pression des patients à transférer plus d'un embryon est une préoccupation pour les spécialistes de l'infertilité [153].

### **5. Le type et le dosage des stimulants ovariens**

Le dosage ainsi que la durée de SO ont été mis en question en ce qui concerne leurs associations à un risque accru de grossesses multiples. Dans les cycles utilisant le clomiphène citrate (CC), le taux de grossesses multiples ne semble pas être lié à la dose utilisée [181]. Les essais de pré-commercialisation ont démontré que la dose de gonadotrophine utilisée et le nombre de jours de stimulation étaient des facteurs de risque importants des naissances de rang supérieur [182, 183]. L'utilisation élargie des gonadotrophines chez les femmes qui ovulent normalement et dans les cas d'infertilité inexplicée, afin de collecter plusieurs follicules et garantir plusieurs oocytes, a contribué à la multiplication de l'incidence des grossesses multiples dans le cadre des cycles de la FIV [184]. Il a été rapporté qu'une stimulation minimale avec de la FSH recombinée (50 IU) était associée à des taux plus faibles de grossesses multiples, de syndrome d'hyperstimulation ovarienne et d'annulation de cycle comparativement à une stimulation ovarienne contrôlée avec une dose de 75 IU suivie d'une IIU [185].

La différence dans le risque de grossesses multiples suite à la SO a plutôt été attribuée à l'ampleur de la réponse ovarienne du stimulant [186]. Cette dernière est évaluée par le nombre de follicules de diamètre supérieur  $\geq$  à 10 mm en développement en réponse à une stimulation exogène [186]. Il a été démontré que les femmes souffrant de SOPK avaient une capacité particulière à développer plusieurs follicules en réponse à la SO [186, 187]. D'autres paramètres ovariens tels que le niveau d'œstradiol E<sub>2</sub> et l'épaisseur de l'endomètre ont démontré un lien avec un risque accru de grossesses multiples [186-188]. En pratique clinique, la sensibilité ovarienne à la SO doit être établie et la dose efficace la plus faible doit être utilisée [100].

## **6. Autres paramètres liés aux cycles de PMA**

Les différences des taux de grossesses multiples associés aux différents protocoles de SO (e.g. protocole long, court, antagoniste) sont controversées [186, 189-191]. La longueur du cycle de SO avec des gonadotrophines a été rapportée comme étant un facteur de risque des grossesses multiples [182, 183, 191]. Une corrélation entre la qualité de l'embryon implanté et le risque de grossesses multiples a été soulevée [175]. Il n'est toujours pas claire si le nombre des cycles de PMA précédents était associé à un risque accru de grossesses multiples au cycle actuel [191]. Cependant, plus le rang du cycle est élevé, plus grandes sont les chances que la femme soit d'un âge plus avancé et qu'elle soit orientée vers des protocoles utilisant une SO avec un risque plus élevé de grossesses multiples (e.g. les gonadotrophines). L'effet cumulatif du nombre de follicules d'un certain diamètre et de la concentration d'œstradiol E<sub>2</sub> sur l'augmentation du risque de grossesses multiples a été aussi été rapportée [21, 184, 188, 192].

## **7. Syndrome d'hyperstimulation ovarienne**

Le syndrome d'hyperstimulation ovarienne consiste en une atteinte systémique due à une réponse excessive à une SO [8]. Cette condition résulte presque exclusivement de l'utilisation de gonadotrophines et n'est qu'exceptionnellement constatée avec les agents oraux [8, 119]. Le syndrome d'hyperstimulation ovarienne comporte plusieurs stades, allant de bénin à critique. Les jeunes femmes (âge moyen de 27 ans), celles avec le SOPK tout comme celles avec des antécédents de syndrome d'hyperstimulation ovarienne sont plus à risque d'hyperstimulation ovarienne [100, 193] ce qui est associé à un risque accru de grossesses multiples [194, 195]. Afin de diminuer le risque de survenue du syndrome d'hyperstimulation ovarienne, il est recommandé d'utiliser un protocole antagoniste, de faibles doses de gonadotrophines et de hCG, ou un agoniste de la GnRH pour déclencher l'ovulation [100, 196,

197]. Une surveillance étroite avec un suivi rigoureux des taux d'œstradiol E<sub>2</sub> et des échographies régulières est aussi nécessaire [100, 196, 197]. Le dépassement d'un nombre de 2 à 3 follicules matures devrait mener à l'annulation du cycle ou en une conversion en FIV [8, 100, 196, 197].

#### **2.4.1.3 Association entre la procréation médicalement assistée et les grossesses multiples**

Le tableau 2.3.3, présente un résumé des études, recensées dans la littérature, ayant évalué l'association entre toute forme de PMA et le risque de grossesses multiples. La revue de la littérature sur le sujet a révélé une grande variabilité dans le nombre de publications selon le type de traitement. Un intérêt plus important a été accordé dans la littérature au risque de grossesses multiples associé à l'utilisation des TRA. Pour une meilleure comparabilité aux résultats de notre étude 1, seules les études observationnelles ayant pour objectif l'évaluation du risque ou la proportion de grossesses ou naissances multiples ont été rapportées dans le tableau récapitulatif.

#### **2.4.1.4 Association entre SO et les grossesses multiples**

Un total de quatre études observationnelles [198-201] a quantifié le risque de grossesse ou de naissances multiples associé à l'utilisation de la SO seules. Les quatre études avaient un devis de cohorte et trois d'entre elles [198, 200, 201] avaient rapporté des mesures d'association ajustées pour des facteurs confondants potentiels.

Dans l'étude de Gérardin et coll. (2006)[199], le groupe des exposés incluait des femmes ayant reçu le CC ou les gonadotrophines. Cependant l'étude de Lynch et coll. (2001) [201] ont rapporté des mesures de risques séparée pour le CC et le hMG. Les types de stimulants ovariens ayant été inclus dans les études de Zhu et coll. (2007)[198] et Kallen et coll. (2002)[200] n'ont



pas étaient mentionnés dans l'étude. L'inclusion d'utilisatrices d'IIU dans le groupe d'utilisatrices de SO de l'étude de Kallen et coll.2002 [200] reste possible.

À notre connaissance, une seule étude canadienne multicentrique, de Forman et coll. (2007)[123] a rapporté les prévalences de naissances multiples dans un groupe d'utilisatrices de CC et un autre de Létrozole. Les données de chacun des groupes exposés ainsi que celles du groupe de référence (conception spontanée (CS)) provenaient d'une base de données différente. De plus, aucun cas de naissances multiples n'a été enregistré dans le groupe de CS dans l'étude. L'étude de Parazzini et coll. (2016) [202] a rapporté les prévalences de naissances gémellaires chez les utilisatrices de SO seuls et ceux ayant conçus spontanément (voir tableau 2.3.3). Malgré les conclusions d'une augmentation du risque de naissances multiples dans cette étude, aucun calcul de mesure d'association n'a été fait [202].

La méta-analyse de Hughes et coll. (2010)[203] comparant les prévalences de grossesses multiples chez les utilisatrices du CC avec les non utilisatrices de traitements de PMA dans un contexte d'infertilité inexplicée, a rapporté un OR de 1,01 [95%IC: 0,14-7,19] basé sur les résultats d'un seul essai randomisée contrôlé (ERC) non conçu pour évaluer le risque de grossesses multiples.

#### **2.4.1.5 Association entre l'IIU et les grossesses multiples**

Un total de deux études [198, 204] observationnelles a quantifié le risque de grossesses multiples associé à l'utilisation de l'IIU avec ou sans SO. Seule l'étude de Zhu et coll. (2007)[198] a ajusté pour la confusion potentielle.

Quatre autres études [202, 205-207] ont rapporté des prévalences de grossesses multiples dans des groupes d'utilisatrices d'IIU avec ou sans SO et des groupes de CS sans un calcul de

mesures d'association. Les deux groupes comparés étaient appariés pour l'âge et le poids de la mère seulement dans l'étude de Sanam et coll. (2008)[205].

Une méta-analyse récente [208] a évalué le risque de grossesses multiples associé à l'utilisation de l'IIU avec SO comparativement à l'utilisation de la SO seuls. Les auteurs de la méta-analyse ont rapporté un OR de 1,46, [95%IC: 0,55- 3,87] basé sur la mise en commun de quatre ERC [208].

#### 2.4.1.6 Association entre les TRA et les grossesses multiples

Un total de six études [154, 198, 201, 204, 209, 210] observationnelles a évalué le risque de grossesses multiples associé à l'utilisation des TRA. Les six études ont rapporté des mesures de risques ajustés pour les facteurs confondants potentiels et allant de 2,99 jusqu'à 109. Il est important de souligner que l'étude de Kallen et coll. (2005)[209] ayant rapporté la mesure d'association la plus faible (2,99) a mesuré le risque de grossesses gémellaires monozygotes. Ces derniers sont plutôt en lien avec le stade auquel l'embryon a été transféré dans l'utérus [211-213]. Cependant le risque de grossesses gémellaires dizygotes et de grossesses multiples est directement lié au nombre d'embryons transférés dans l'utérus et indirectement à la SO. L'étude de Lynch et coll. (2001)[201], ayant rapporté la mesure d'association la plus élevée (109), a été probablement conduite bien avant la mise en place des lignes directrices exigeant le transfert d'un seul embryon dans le cadre de la FIV. Les études de Lynch et coll. (2001)[201] et Poon et coll. (2013)[204] ont en plus rapporté, respectivement, des risques de naissances multiples de 25 et 43,53 associés à l'utilisation de tout type de traitement de PMA par rapport à une CS. Les résultats de l'étude de Schachter et coll. (2001)[212] sont pertinents dans le contexte de ce projet étant donné la comparaison de deux groupes ayant tous les deux reçus des traitements de

PMA différents. En plus d'un auto-ajustement pour le problème d'infertilité, ces résultats permettent de faire une comparaison avec les résultats de l'analyse secondaire de l'étude 1. Malgré l'absence de calcul d'une mesure d'association dans cette étude, il est évident que la prévalence de grossesses multiples chez les utilisateurs de la FIV est beaucoup plus élevée par rapport aux utilisatrices de la SO seuls.

L'étude de Parazzini et coll. (2016) [202] a rapporté des prévalences de naissances gémellaires chez les utilisateurs de FIV, IICS et ceux ayant conçus spontanément. Malgré les conclusions d'une augmentation du risque dans cette étude, aucun calcul de mesure d'association n'a été fait [202].

La meta-analyse de Pandian et coll. (2015) [214], comparant des prévalences de grossesses multiples chez les utilisateurs de la FIV + SO aux utilisateurs de l'IIU + SO, a rapporté un OR de 1,03 [95%IC: 0,04-27,29] basé sur les résultats d'un seul ERC non conçu pour évaluer le risque de grossesses multiples. La même méta-analyse a rapporté qu'aucun ERC trouvé n'a comparé les prévalences de grossesses multiples entre les utilisateurs de FIV et ceux ayant conçu spontanément dans un contexte d'infertilité inexplicé [214]. Dans la méta-analyse d'Allersma et coll. (2013) [215] comparant des prévalences de grossesses multiples entre l'utilisation de FIV dans un cycle stimulé et la FIV dans un cycle naturel (sans SO) a obtenu un OR de 0,76 [95IC: 0,25-2,31], mettant en commun deux ERC. Basé sur deux ERC, la revue systématique de Cissen et coll. (2016)[216] a conclu l'absence d'évidence en ce qui concerne un risque accru de grossesses multiples associé à l'utilisation de la FIV comparativement à l'IIU.

Tableau 2.3.3 Sommaire des études évaluant l'impact de l'utilisation de la PMA sur le risque de grossesses multiples

Auteurs, Année de publication	Pays Période de l'étude	Devis	N grossesse ou naissance	Type de multiplicité	Ajustement pour possibles confondants	Type de traitement	Risque de grossesses multiples		OR/RR	95% IC	Forces (+) et faiblesses (-)
							Groupe exposé, n (%)	Groupe témoin, n (%)			
Stimulants ovariens (SO)											
Parazzini, F. et coll 2016 [202]	Italie (Lombardy) 2010-2014	Cohorte	450 949 naissances	Naissances gémellaires monozygote	Aucun	OS vs. CS	65/695 (9,86)	5461/440 395 (1,24)	NE	NE	(+) Inclut toute les naissances Taille d'échantillon (-) Mesure d'association non calculée Confusion potentiel Distinction entre les naissances gémellaires monozygote et dizygote
Forman, R. et coll. 2007 [123]	Canada (Multicentrique ) Année non spécifiée	Cohorte	430 Naissances	Naissances multiples	Aucun	CC vs. CS	29/242 (12,0)	0/94 (0,0)	NE	NE	(+) Étude multicentrique Inclut toutes les naissances (-) Faible taille d'échantillon Groupes comparés proviennent de populations différentes Inclusion des naissances uniquement Association non mesurée
					Apparié pour l'âge maternel	Létrozole vs. CS	16/94 (17,0)	0/94 (0,0)	NE	NE	
Gerardin, P. et coll. 2006 [199]	France, (La Réunion) 2001-2003	Cohorte	11 983 grossesses	Grossesses gémellaires	Aucun	CC or Gonadotrophine vs. CS	17/37 (46,0)	199/1 1946 (1,6)	50,2	24,7-102	(+) SO précis Taille d'échantillon (-) Aucun ajustement pour la confusion
Kallen, B. et coll. 2002 [200]	Swedish Medical Birth Register Suède 1995-1999	Cohorte	442 611 naissances	Naissances gémellaires	Année de naissance et âge maternel	SO <sup>b</sup> vs. CS	238/4029 (5,9)	5 293/438 582 (1,2)	4,28	3,81-4,81	(+) Taille d'échantillon Grossesses gémellaires et triplet séparément naissances vivantes ou pas (-) Groupe de SO pouvant inclure de l'IIU Résultats peu décrits
				Naissances de triplet	Aucun	SO <sup>b</sup> vs. CS	21/4029 (0,5)	88/438 582 (0,02)	20,90	15,1-28,9	

													Risque de triplet non ajusté
Lynch, A. et coll. 2001 [201]	EU (Colorado) 1996-1999	Cohorte	13,151 naissances	Naissances multiples	Age maternel Parité	CC vs. CS	39/271 (14,4)	205/12 880 (1,2)	15,5	10,0-23,0	(+) Taille d'échantillon Risque associé à chaque type SO		
						hMG vs. CS	13/40 (33,0)	205/12 880 (1,2)	50,0	24,0-103,0	(-) Inclusion des naissances uniquement		
Zhu, J L. et coll. 2007 [198]	Danish National Birth Cohort 1997-2000	Cohorte	60 731 Grossesses	Grossesses gémellaires	L'âge maternel Parité Tabagisme IMC	SO vs. CS	48/677 (7,1)	265/29 445 (0,9)	9,0	6,5-12,4	(+) Inclusion de toutes les grossesses Taille d'échantillon Ajustement pour la confusion (-) Mesure des grossesses gémellaires uniquement		
Insémination intra-utérine (IIU)													
Parazzini, F. et coll 2016 [202]	Italie (Lombardy) 2010-2014	Cohorte	450 949 naissances	Naissances gémellaires monozygote	Aucun	IUI vs. CS	118/957 (12,33)	5461/440 395 (1,24)	NE	NE	(+) Inclut toute les naissances Taille d'échantillon (-) Mesure d'association non calculée Confusion potentielle Généralisabilité limité aux monozygotes		
Marchand, E. et coll. 2011 [206]	France (Bondy) 2003-2008	Cohorte	13 754 Grossesses	Grossesses gémellaires et triplet	Aucun	IIU ± SO vs. CS	42/189 (22,2)	379/13 565 (2,8)	NE	NE	(+) Inclusion de toutes les grossesses Taille d'échantillon (-) Mesure d'association non calculée		
Olson, C K. et coll. 2005 [207]	EU (Iowa) 1989-2002	Cohorte	8765 Grossesses	Grossesses multiples	Appariement pour le pays de résidence L'âge maternel L'année de naissance L'ethnicité	IIU ± SO vs. CS	79/343 (23,0)	3832/8422 (45,5)	NE	NE	(+) Inclusion de toutes les grossesses Taille d'échantillon Groupes appariés (-) Mesure d'association non calculée		
Poon, W B. et coll. 2013 [204]	Singapore 2001-2012	Cohorte	16 385 naissances vivantes	Naissances multiples	Aucun	IIU ± CC vs. CS	12/50 (24)	349/16 334 (2,1)	14,46	7,49-27,92	(+) Taille d'échantillon (-) Inclusion des naissances vivantes uniquement Mesure du risque non ajusté		

											Sélection des sujets non basée sur devis de cohorte
Sanam, M. et coll. 2008 [205]	Iran 2002-2006	Cohorte	420 Grossesses	Grossesses multiples	Appariement pour l'âge et le poids	CC ± hMG+ IIU vs. CS	7/70 (10)	6/350 (1,7)	NE	NE	(+) Inclusion de toutes les grossesses (-) Faible taille d'échantillon Association non mesurée
Zhu, JL. et coll. 2007 [198]	Danish National Birth Cohort 1997-2000	Cohorte	60 731 Grossesses	Grossesses gémeillaires dizygote	L'âge maternel Parité Tabagisme IMC	IIU vs. CS	80/ 852 (9,4)	265/29 445 (0,9)	12,0	9,1-15,7	(+) Inclusion de toutes les grossesses Taille d'échantillon Mesure du risque ajustée (-) Mesure des grossesses gémeillaires dizygote uniquement Pas claire si IIU avec ou sans SO
Techniques de procréation assistée (TRA)											
Omani, SR. et al 2017 [154]	Iran Juillet 2015	Transversale	5170 grossesses	Grossesses multiples	L'âge maternel Statut économique Historique de grossesses multiples de premier degré Historique d'infertilité	TRA vs. CS	20/237 (8,44)	57/4933 (1,16)	6,11	1,7-21,97	(+) Taille d'échantillon requise calculée Inclusion de toutes les grossesses (-) TRA non définie Facteurs d'ajustement non définies
Parazzini, F. et coll 2016 [202]	Italie (Lombardy) 2010-2014	Cohorte	450 949 naissances	Naissances gémeillaires monozygote	Aucun	FIV vs. CS	731/3319 (22,02)	5461/440 395 (1,24)	NE	NE	(+) Inclut toute les naissances Taille d'échantillon (-) Mesure d'association non calculée Confusion potentiel Généralisabilité limité aux monozygotes
						ICSI vs. CS	962/4391 (21,91)	5461/440 395 (1,24)	NE	NE	

						PMA vs. CS	2116/10554 (20,05)	5461/440395 (1,24)	NE	NE	
Ezechi, O.C. et coll. 2008 [210]	Niger 2000-2006	Cas-Témoin	2212 grossesses	Grossesses multiples	Âge, parité, avortement précédant, IMC, mode d'accouchement, âge gestationnel à l'accouchement, type de grossesse, statut socioéconomique	TRA vs. CS	9/52 (17,3)	93/2160 (4.3)	4,58	1,90–7,59	(+) Taille d'échantillon Inclusion de toutes les grossesses (-) le groupe CS pouvait inclure des utilisatrices de SO seuls
Zhu, J.L. et coll. 2007 [198]	Danish National Birth Cohort 1997-2000	Cohorte	60 731 Grossesses	Grossesses gémeillaires dizygotes	L'âge maternel Parité Tabagisme IMC	FIV vs. CS	199/ 1010 (19,7)	NE (0,7)	29,5	23,5–37,0	(+) Inclusion de toutes les grossesses Taille d'échantillon Mesure du risque ajustée Risque associé à chaque type de TRA
						ICSI vs. CS	56/260 (21,5)	NE (0,7)	33.4	23,7-46,9	(-) Mesure des grossesses gémeillaires dizygote uniquement % dans chaque groupe non clairement rapporté
Kallen, B. et coll. 2005 [209]	Sweden in vitro fertilization procedures file and Medical Birth Register 1982-2001	Cohorte	13 241 naissances	Naissances gémeillaires monozygote	Année de naissance L'âge maternel	FIV/ ICSI vs. Naissances nationales	NE	NE	2,99	2,54 –3,52	(+) Inclusion de toutes les naissances Taille d'échantillon Mesure du risque ajustée (-) groupe comparateur inclut tout type de conception dans le registre

												Naissances gémellaires monozygote uniquement % dans chaque groupe non rapporté
Lynch, A. et coll. 2001 [201]	EU (Colorado) 1996-1999	Cohorte	13 151 naissances	Naissances multiples	L'âge maternel Parité	TRA vs. CS	36/72 (50)	208/13 079 (1,6)	109	59-199	(+) Taille d'échantillon Mesure du risque ajustée (-) Inclusion des naissances uniquement	
					La race maternelle L'âge maternel Statut marital Parité	PMA vs. CS	88/383 (23)	156/12 768 (1,2)	25	18-35		
Schachter, M. et coll. 2001 [212]	Israel 1997-1999	Cohorte	268 sou-fertiles avec historique d'échec de stimulation au CC	Grossesses multiples	Aucun	FIV vs. SO	30/139 (21,5)	14/129 (10,8)	NE	NE	(+) Inclusion de toutes les grossesses Cohorte de population sous-fertile (-) Faible taille d'échantillon Mesure d' Association non calculée	
Poon, W B. et coll. 2013 [204]	Singapore 2001-2012	Cohorte	16 385 naissances vivantes	Naissances multiples	Aucun	FIV/ICSI ± CC vs. CS	275/536 (51,3)	349/16 334 (2,1)	48,26	39,52-58,93	(+) Taille d'échantillon (-) Inclusion des naissances vivantes uniquement Mesure du risque non ajusté Sélection des sujets non basée sur devis de cohorte	
						PMA vs. CS	287/589 (48,7)	349/16 334 (2,1)	43,53	35,88-52,81		

NE = non-évalué; OS: Ovarian Stimulation; NC: Natural Conception; CC: Clomiphene Citrate; FSH: Follicle-Stimulating Hormone; LH: Luteinizing Hormone; hMG: human Menopausal Gonadotropin; hCG: human Chorionic Gonadotropin; GnRH: Gonadotropin-Releasing Hormone; FSH: Follicle Stimulating Hormone; rFSH: recombinant FSH; uFSH: urinary FSH; DZ: Dizygotic; IUI: Intrauterine insemination; NBDPS: National Birth Defect Prevention Study; BMI: Body Mass Index; PCOS: Polycystic Ovarian



Syndrome; RCT: Randomised Clinical Trial; NS: Non-Significant; IU: International Unit; IV: Intravenous Injection ; IM: Intramuscular injection

<sup>a</sup> N pregnancy and birth: include only patients who conceived and not all those included in the study

<sup>b</sup> This group may include some IUI users

#### **2.4.1.7 Facteurs considérés confondants dans les études sur l'association entre la procréation médicalement assistée et les grossesses multiples**

À partir du recensement des écrits publiés sur le risque de grossesse multiple associé l'utilisation de la PMA, examiné précédemment dans la section 2.3.3, nous avons rassemblé les différents facteurs de risque pris en compte dans les études présentées dans le tableau 2.3.3. Comme le montre le tableau 2.3.4, certains facteurs de risque ont été considérés importants en reconnaissance de leur forte association avec les grossesses multiples et ont été considérés comme potentiellement confondants dans presque toutes les études (e.g. l'âge de la mère). D'autres facteurs de risque étaient rarement considérés confondants en raison de leur lien discutable avec les grossesses multiples (e.g. le tabagisme). Notamment, les variables liées aux traitements de la PMA sont considérées comme des facteurs de confusion potentiels pouvant affecter le risque de grossesse multiple.

Après avoir examiné les différents facteurs de risque, ainsi que les facteurs confondants considérés dans les études similaires, nous avons établi la liste des facteurs potentiellement confondants pour notre étude 1. Il n'était pas toujours possible d'obtenir certains d'entre eux à partir des bases de données utilisées dans notre recherche. Cependant, le questionnaire auto-administré nous a permis de collecter des facteurs de risque non disponibles dans les bases de données ou corrélés à des facteurs de risques non mesurés/mesurables notamment l'ethnicité, l'historique d'infertilité et les modalités des traitements de PMA.

En règle générale, un facteur de risque doit être associé à l'exposition à l'étude, qui correspond pour nous aux différentes modalités de la PMA, et doit précéder l'exposition pour être considéré comme un facteur de confusion potentiel. Les facteurs de risque évalués pour la

confusion et que nous avons pu obtenir à travers les différentes sources de données étaient: l'âge de la mère à l'accouchement, l'obésité maternelle, l'ethnicité, le revenu familial, le lieu de résidence, l'état matrimonial, le tabagisme avant d'apprendre la grossesse, la consommation d'alcool avant d'apprendre la grossesse, la consommation de caféine avant d'apprendre la grossesse, la supplémentation en acide folique avant d'apprendre la grossesse ou durant la grossesse, le nombre de naissances vivantes précédentes, la sous-fertilité, le diagnostic de diabète mellitus dans l'année précédant la grossesse, le traitement à la metformine avant d'apprendre la grossesse, le diagnostic d'hypertension chronique dans l'année précédant la grossesse, la spécialité de médecin traitant, le nombre d'embryons transférés, la réduction spontanée ou/et sélective d'embryons durant la grossesse, le suivi des traitements de fertilité, l'âge gestationnel à la naissance, et la prématurité. Les facteurs de risque retenus comme potentiellement confondants dans l'étude 1 et considérés dans les analyses statistiques étaient: l'obésité maternelle, l'ethnicité, le revenu familial, le lieu de résidence, l'état matrimonial, le tabagisme avant d'apprendre la grossesse, la consommation d'alcool avant d'apprendre la grossesse, la consommation de caféine avant d'apprendre la grossesse, la supplémentation en acide folique avant d'apprendre la grossesse ou durant la grossesse, le nombre de naissances vivantes précédentes, la sous-fertilité, le diagnostic de diabète mellitus dans l'année précédant la grossesse, le traitement à la metformine avant d'apprendre la grossesse, la réduction spontanée ou/et sélective d'embryons durant la grossesse.

Tableau 2.3.4. Facteurs considérés potentiellement confondant dans la revue de la littérature sur l'utilisation de la PMA et le risque de grossesses/ naissances multiples.

Facteur de confusion, de stratification ou d'appariement dans l'association étudiée	Études incluant le facteur de confusion ou d'appariement	Facteur évalué pour la confusion ou utilisé dans l'appariement dans l'étude 1
<b>Caractéristiques maternelles, les habitudes de vie maternelle et les comorbidités</b>		
<b>L'âge maternel</b>	Forman, R. et coll. 2007 [123] Kallen, B. et coll. 2002 [200] Lynch, A. et coll. 2001[201] Zhu, J L. et coll. 2007 [198] Olson, C K. et coll. 2005 [207] Sanam, M. et coll. 2008 [205] Omani, SR. et al 2017 [154] Ezechi, O.C, et coll. 2008 [210] Kallen, B. et coll. 2005 [209]	Oui
<b>Tabagisme</b>	Zhu, J L. et coll. 2007 [198]	Oui
<b>Poids/IMC</b>	Zhu, J L. et coll. 2007 [198] Sanam, M. et coll. 2008 [205] Ezechi, O.C, et coll. 2008 [210]	Oui
<b>Pays de résidence</b>	Olson, C K. et coll. 2005 [207]	Oui
<b>L'ethnicité/ la race</b>	Olson, C K. et coll. 2005 [207] Lynch, A. et coll. 2001[201]	Oui
<b>Statut socioéconomique</b>	Omani, SR. et al 2017 [154] Ezechi, O.C, et coll. 2008 [210]	Oui
<b>Historique de grossesse multiple</b>	Omani, SR. et al 2017 [154]	Non
<b>Historique d'infertilité</b>	Omani, SR. et al 2017 [154]	Oui
<b>Historique d'avortement</b>	Ezechi, O.C, et coll. 2008 [210]	Non
<b>Statut marital</b>	Lynch, A. et coll. 2001[201]	Oui
<b>Caractéristiques liées à la grossesse</b>		
<b>L'année de naissance de l'enfant</b>	Kallen, B. et coll. 2002 [200] Olson, C K. et coll. 2005 [207] Kallen, B. et coll. 2005 [209]	Oui

<b>L'âge gestationnel à l'accouchement</b>	Ezechi, O.C, et coll. 2008 [210]	Oui
<b>La parité</b>	Lynch, A. et coll. 2001[201] Zhu, J L. et coll. 2007 [198] Ezechi, O.C, et coll. 2008 [210]	Oui
<b>Mode d'accouchement</b>	Ezechi, O.C, et coll. 2008 [210]	Non
<b>Caractéristiques liées aux traitements de la PMA</b>		
<b>E.g. dosage, type de protocole de SO, SO orale/injectable, la réduction spontanée ou/et sélective d'embryons, nombre d'embryons transférés</b>	Aucune	Oui
<b>Ajustement pour la confusion</b>		
<b>Aucun facteur considéré</b>	Parazzini, F. et coll. 2016 [202] Forman, R. et coll. 2007 [123] Gerardin, P. et coll. 2006 [199] Marchand, E. et coll. 2011 [206] Poon, W B. et coll. 2013 [204] Schachter, M. et coll. 2001 [212]	Ne s'applique pas
<b>Nombre de traitements de la PMA étudiée</b>		
<b>Un seul traitement de PMA</b>	Forman, R. et coll. 2007 [123] Kallen, B. et coll. 2002 [200] Olson, C K. et coll. 2005 [207] Sanam, M. et coll. 2008 [205] Omani, SR. et coll. 2017 [154] Ezechi, O.C, et coll. 2008 [210] Kallen, B. et coll. 2005 [209] Gerardin, P. et coll. 2006 [199] Marchand, E. et coll. 2011 [206] Poon, W B. et coll. 2013 [204] Schachter, M. et coll. 2001 [212]	Non
<b>&gt; un traitement de la PMA</b>	Parazzini, F. et coll 2016 [202] Zhu, JL. et coll. 2007 [198] Lynch, A. et coll. 2001 [201]	Oui

#### 2.4.1.8 **Qualité méthodologique et considérations biologique**

Malgré la taille d'échantillon considérable (bonne puissance statistique) dans la majorité de ces études, le manque d'ajustement pour les facteurs confusion potentiels est une des principales limites de ces études. Comme résumé dans le tableau 2.3.4, sur les 14 études recensées dans la littérature, six n'ont ajusté pour aucun facteur de confusion potentiel et seulement trois études ont inclus plus qu'une modalité de la PMA. L'étude de Gerardin, P. et coll. 2006 [199] ayant rapporté une augmentation de 50 fois du risque de grossesses gémellaires suivant l'utilisation du CC n'a ajusté pour aucun facteur de confusion. L'étude de Kallen, B. et coll. 2002 [200] ayant rapporté une augmentation d'environ 30 fois du risque de naissance de triplet suite à l'utilisation de tout type de SO n'a aussi ajusté pour aucun facteur de confusion. La majorité des études ayant fait un ajustement pour la confusion potentielle se sont limitées à un ajustement pour l'âge maternel, la parité ou l'année de naissance. De plus, les différences dans le type de l'issue évaluée (grossesses gémellaires [198, 199], grossesses gémellaires dizygotes [198], naissances gémellaires [200], naissances gémellaires monozygote[202], naissances de triplet [200], naissances multiples [123, 201]) constituent ou source de variabilité entre les études qui rend la comparaison des résultats et la généralisabilité difficiles. La majorité des études ont inclus les naissances vivantes uniquement. Les études ayant inclus les naissances risquent de sous-estimer le risque de multiplicité par rapport à celles ayant inclut les grossesses. L'exclusion des mortinaissances risque de sous-estimer le risque de naissance multiple. La majorité des études recensés dans la littérature avaient utilisé des bases de données et des registres avec de données sur les grossesses/naissances multiples et simples valides. Les études ayant incluse tout type de SO n'avaient spécifié les SO incluent (citrates de clomifène ou gonadotrophine ou autres) et leurs proportions ce qui rend la comparaison difficile entre les

études. Le groupe de SO, dans l'étude de Kallen, B. et coll. 2002 [200], pouvait inclure des utilisateurs de l'IUI due à la non-spécificité du codage des SO dans la base de données utilisée. Dans certaines études, les groupes comparés provenaient de populations ou sources différentes. Ceci aurait pu augmenter les différences entre les groupes comparés sur des facteurs (mesurables et non mesurables) et augmenterait et donc les chances d'un biais de confusion. Aussi, si les méthodes de collectes ou de mesure des données utilisées, en particulier celles qui concernent l'exposition et l'issue d'intérêt, sont différentes entre les populations ou les sources de données ceci pourrait engendrer un biais d'information. Seule l'étude de Lynch, A. et coll. 2001 [201] a évalué ce risque suite à l'utilisation du CC et des gonadotrophines séparément. Peu d'informations est disponible sur la collecte des données sur les SO dans les sources de données utilisées ce qui empêche le jugement de la validité des données sur l'exposition. Aucune des études incluses n'a évalué la variation de l'effet en fonction des caractéristiques liées aux traitements tel que le dosage, les types de stimulants ovariens utilisés, la réduction spontanée ou/et sélective d'embryons durant la grossesse, ou le nombre d'embryons transféré.

Les études sur l'utilisation de IUI partagent plusieurs limites observées dans les études sur l'utilisation des SO à savoir, l'absence d'ajustement pour les facteurs confusion potentiels et l'absence d'informations sur la collecte et la mesure de l'exposition empêchant ainsi le jugement de leur validité. Plusieurs études ont rapporté les données proportions des cas dans les groupes des exposés et non exposés sans estimer le risque de grossesses ou naissances multiples. Ces études ne sont probablement pas conçues pour estimer le risque de grossesses/naissances multiples. La variabilité des issues considérées (grossesses gémellaires dizygotes [198], grossesses multiples[205, 210], naissances gémellaires monozygote[202, 209], naissances multiples[201, 204]) rend la comparaison des résultats des études et la généralisabilité difficiles.

Toutes les études sur l'utilisation de l'IIU indiquaient la possibilité de l'utilisation de la SO ou pas dans le cycle l'IIU. L'évaluation du rôle des SO dans l'augmentation du risque de grossesses multiple devient alors difficile à confirmer. Ceci revient souvent à l'absence d'informations spécifiques quant à l'utilisation des SO dans les sources de données utilisées. Le type de SO était spécifié uniquement dans l'étude de Poon, W B. et coll. 2013 [204] et Sanam, M. et coll. 2008[205].

Les études sur l'utilisation des TRA partagent certaines limites observées dans les études sur l'utilisation des SO et l'IIU à savoir, l'absence d'ajustement pour les facteurs confusion potentiels et le peu d'informations sur la collecte et la mesure des données sur l'exposition ce empêchant ainsi le jugement de leur validité. La source ainsi que la validité de la mesure de de l'issue étaient souvent difficiles à confirmer dans les études recensées ce qui pourrait représenter une source importante de biais d'information pouvant biaiser l'association dans différentes directions. Malgré la plus faible taille d'échantillon de la majorité des études sur l'utilisation des TRA comparativement aux études sur l'utilisation des SO et l'IIU, la puissance statistique ne constituait pas une limite dans ces études étant donnée la taille de l'effet estimé. La variabilité des issues considérées rend la comparaison des résultats des études difficiles. Plusieurs études ont rapporté les données sur les proportions des cas dans les groupes des exposés et non exposés sans estimer le risque de grossesses ou naissances multiples. Ces études ne sont probablement pas conçues pour estimer le risque de grossesses/naissances multiples. Certaines études incluait des utilisateurs de la SO seule ou l'IIU dans le groupe comparateur (souvent il n'est pas possible de les distinguer dans les bases de données utilisé). Ce qui créé des groupes comparateurs hétérogène et baisse l'estimé vers la valeur nulle.



Contrairement aux grossesses gémellaires dizygotiques et des grossesses multiples, la contribution des TRA au risque des grossesses gémellaires monozygote est controversé. Certaines études antérieures ont expliqué ce lien potentiel par l'utilisation des techniques de manipulation des gamètes, entre-autre, l'éclosion assistée 'assisted hatching' et par le stade de transfert de l'embryon (stade de blastocyste) [213]. D'autres études ont conclu l'absence de lien avec la micromanipulation durant les cycles des TRA et l'ont plutôt attribué à l'utilisation des gonadotrophines [212]. Ceci revient principalement à l'ignorance du mécanisme biologique impliqués dans cette association. Aussi, la fréquence extrêmement faible des naissances gémellaires monozygote spontanés et conçus suite aux TRA augmente considérablement le nombre de cas d'étude nécessaires pour établir une puissance statistique appropriée. Ces études sont basées sur des données collectées rétrospective dans des registres de naissance ne permettant pas de distinguer les procédures spécifiques de l'utilisation des TRA. D'autres limitations liées au diagnostic/identification des embryons monozygote dichorioniques ont été soulevés [213].

#### **2.4.2 Les malformations congénitales majeurs (MCM)**

Afin de comprendre l'épidémiologie des MCM et d'aider à la planification les études 2 et 3, nous avons conduit une revue narrative sur l'épidémiologie des MCM et les agents tératogènes connus. Cette revue publiée détaille les statistiques mondiaux des MCM, les systèmes de surveillance, les causes et les facteurs de risques, les périodes critiques du développement structural durant la grossesse ainsi que les mécanismes biologiques potentiellement perturbés par les différents types de tératogènes [217].

#### 2.4.2.1 Définition et prévalence des MCM

Une malformation congénitale est définie comme une anomalie de la structure, de la fonction ou du métabolisme corporel présente à la naissance et entraînant un handicap physique ou mental, ou est fatal [218]. Elle résulte de l'incapacité des systèmes ou des structures d'organes spécifiques à se former et à se développer normalement [219]. Les MCM sont des causes importantes de morbidité et de mortalité infantiles [218-220]. De plus, elles entraînent divers degrés d'incapacité et représentent un fardeau social et économique important pour les familles et la société.

Les MCM constituent des issues rares qui touchent 3-5% des enfants dans le monde [221-223]. La prévalence des MCM varie considérablement d'un pays à un autre. En 2012, au Canada, les anomalies les plus fréquentes étaient celle touchant les organes génitaux sous toutes ses formes, mineures et majeures (testicule non descendu et hypospadias, respectivement 34,6 et 29,2 pour 10 000 naissances totales) et le syndrome de Down (trisomie 21) avec une prévalence de 15,8 pour 10 000 naissances totales [224].

#### 2.4.2.2 Étiologie des malformations congénitales

Les causes des malformations congénitales pourraient être génétiques, environnementales, ou des interactions entre ces facteurs ou encore inconnues [220]. Cependant, l'étiologie spécifique de la plupart des malformations congénitales est encore inconnue [225]. Les causes génétiques sont responsables de 30% des malformations congénitales en général et 85% des malformations congénitales ont des causes connus [220, 226]. Les causes génétiques comprennent des aberrations chromosomiques qui peuvent toucher tous les types de chromosomes (sexe ou autosome) [220, 227] et surviennent durant la gamétogenèse [217]. Les causes environnementales, incluant les maladies maternelles, les agents infectieux, les

médicaments tératogènes, l'alcool, le tabagisme et les rayonnements, représentent environ 7 à 10% des malformations congénitales avec des causes connues [220]. Les interactions des agents environnementaux avec les gènes en sont l'une des principales causes et contribuent pour environ 25-50% [228].

Au cours du développement humain, les malformations de différents systèmes et organes du corps humain partagent une période critique de forte susceptibilité aux tératogènes durant la phase de l'embryogenèse et de l'organogenèse (entre la 3ème et 16ème semaine de grossesse) [217, 220, 229]. Un tableau résumant les périodes de développement structural ainsi que les périodes critiques connues pour chaque système du corps humain sont détaillées dans la publication de Chaabane et Bérard, 2013 [217].

L'épidémiologie et l'étiologie des malformations congénitales isolées sont distinctes des malformations associées à d'autres malformations [230]. Par exemple, l'effet protecteur, de l'utilisation de multivitamines durant la grossesse, observé pour les malformations cardiaques conotruncales isolées, n'a pas été observé pour des malformations cardiaques associées à d'autres anomalies non cardiaques ou à un syndrome connu [231]. En conséquence, les cas syndromiques présentant de multiples malformations congénitales ont des étiologies différentes et sont toujours étudiés séparément [232].

#### **2.4.2.3 Facteurs de risques des MCM**

Dans les sous-sections suivantes et dans le tableau 2.4.3, nous discuterons de certains des facteurs de risque importants des malformations congénitales isolées et qui sont liés aux objectifs de la thèse. Pour les identifier, nous avons fait une recherche de la littérature sur l'infertilité/sous-fertilité pendant la grossesse, les traitements de l'infertilité, les médicaments

tératogènes et les facteurs de risque des MCM afin d'identifier les facteurs potentiellement confondants.

### **1. Les caractéristiques maternelles, les comorbidités et le style de vie**

L'âge maternel est l'un des principaux facteurs ayant un impact sur la grossesse et ses issues, incluant les MCM [233-235]. Il a été démontré que le risque de malformations congénitales était plus élevé chez les femmes dont l'âge à la conception était extrême (<18 ans ou  $\geq 35$  ans) par rapport aux femmes d'âge moyen (18-34 ans) [233, 234, 236]. Les anomalies chromosomiques, telles que le syndrome de Turner et la trisomie 21, sont plus fréquentes chez les femmes d'âge avancé. Le risque d'anomalies non chromosomiques est plutôt similaire entre les différents groupes d'âge [233-235]. L'âge est probablement le marqueur le plus prédictif de la réserve ovarienne et de la capacité de concevoir [237]. L'augmentation du risque de MCM avec l'âge a été expliquée entre-autre par le déclin de la qualité de l'ovocyte attribué à l'augmentation des taux d'aneuploïdie (nombre anormal de chromosome) avec le vieillissement ovarien, significatif entre 35 et 37 ans [237, 238]. Ceci a pour conséquence la baisse de la fécondité [237, 238] et affecte considérablement les taux de naissances vivantes par cycle de FIV [237, 239]. Une augmentation de l'utilisation des ovocytes des donneurs avec l'âge maternel avancé [237]. L'utilisation d'ovocyte de donneur jeune (< 35 ans) et la cryoconservation d'ovocyte à un âge jeune semble être des alternatives qui augmentent le risque de naissances vivantes sans augmenter le risque de malformations congénitales [237].

On estime que 4% des causes environnementales des malformations congénitales sont attribuables à des conditions ou des maladies maternelles [226, 240], notamment des maladies chroniques telles que les maladies non-transmissibles [240-242]. Il a été rapporté que le diabète maternel préexistant (de type 1 et de type 2) non contrôlé durant la grossesse était associé à un

risque de deux à quatre fois plus élevé de plusieurs MCM incluant les malformations cardiaques, intestinales et celles du tube neural [243-247]. L'hypertension chronique, traitée ou pas pendant la grossesse, a été associée à une augmentation de 20 à 30% du risque des MCM [248]. Comparativement aux femmes non-hypertendues, les femmes ayant une hypertension chronique, traitée ou non traitée, avaient un risque plus que deux fois plus élevé d'hypospadias [249, 250] et de 50% à trois fois plus élevée de malformations cardiaques majeures [248, 249]. L'hypertension chronique touche jusqu'à 5% des grossesses et sa prévalence augmente en raison de l'augmentation de l'obésité et de l'âge maternel à la conception [251-253]. Le contrôle de ces maladies avant la conception a été associé à une diminution du risque de malformations congénitales [254].

Plusieurs maladies et conditions maternelles ayant un effet tératogène sur le fœtus ont été rapporté dans la littérature. Celles-ci incluent la constriction utérine (risque accru d'anomalies des membres, 'club feet', anomalies de l'oreille, de la fente palatine, de la fente labiale, l'omphalocèle, l'ancephalocèle), la maladie de Cushing (risque accru d'hyperadrénocortisme), la réduction de l'apport maternel en acide folique (incidence accrue des anomalies du tube neural), et la phénylcétonurie maternelle (associée à une augmentation de six fois du risque de malformations cardiaques) [240, 255-258]. Malgré la complexité de la question de la dépression, avec ses différentes formes, degrés de sévérité ou encore ses implications (malnutrition, gain de poids, consommation de substances nuisibles) sur le style de vie, les études laissent croire à une association potentielle avec un risque accru de MCM, et recommandent d'ajuster pour la confusion, par l'indication, dans les études de l'association entre les traitements de la dépression et le risque de MCM [259, 260]. Le lien entre l'asthme et le risque de MCM n'est pas souvent claire étant donné les différents niveaux de sévérité et de

contrôle potentiels de la maladie [261-263]. L'asthme sévère non contrôlé a été associé à un risque accru de MCM, entre autres, la fente labiale avec ou sans fente palatine [262, 264]. Les recherches plus récentes portent à croire que les formes moins sévères de l'asthme ne sont pas associées à un risque accru de MCM [264].

Les infections périnatales causent environ 2-3% des malformations chez l'humain [226, 240, 265, 266]. Les infections TORCH, qui comprend la *Toxoplasma gondii*, autres micro-organismes, y compris la syphilis, le virus de la rubéole, le cytomegalovirus et le virus de l'herpès), sont parmi les infections les plus couramment associées à un risque accru d'anomalies cardiaques, de lésions oculaires, d'anomalies auditives, d'anomalies du système nerveux central, de purpuras néonatales et d'hépatosplénomégalie [266-268]. La liste des infections embryonnaires et fœtales ayant un effet tératogène connu inclut aussi le virus d'immunodéficience humaine (VIH), le parvovirus humain B19, le virus de la chorioméningite lymphocytaire, le tréponème pallidum, et le virus varicelle-zona, et le virus Zika [217, 220, 240, 269-273].

Les habitudes de vie maternelles ont un effet important sur le risque de malformations congénitales. Des statistiques nord-américaines ont estimé qu'environ 53,6% des femmes en âge de procréer consomment de l'alcool et 18,2% ont une consommation excessive d'alcool au cours des 30 derniers jours [274, 275]. Étant donné que près de la moitié des grossesses ne sont pas planifiées [276], la probabilité que des femmes consomment de l'alcool, par manque d'attention, pendant leur grossesse est élevée. En ce qui concerne les femmes enceintes, la prévalence de toute consommation d'alcool et de consommation excessive d'alcool au cours des 30 derniers jours était de 10,2% et 3,1%, respectivement [274, 275]. La consommation maternelle d'alcool peut entraîner un large éventail d'anomalies congénitales, dont la fréquence

et la gravité varient et incluant les malformations congénitales et un sévère retard du développement causé par le syndrome d'alcoolisme fœtale [219, 220, 255, 269, 276]. La fréquence des malformations congénitales chez les nourrissons nés de mères fortement alcooliques était le double de celle des nourrissons nés de mères n'ayant pas consommé d'alcool ou ayant eu une consommation modérée [277]. Plusieurs études ont démontré qu'une forte consommation d'alcool chez la mère autour de la période de la conception était associée à un risque accru de malformations cardiaques, entre autres, d'anomalie septale ventriculaire isolée [278-280]. Les résultats d'une étude de cohorte australienne ont démontré un risque quatre fois plus élevé d'anomalies congénitales, classées comme anomalies congénitales liées à l'alcool, observées après une exposition importante à l'alcool au cours du premier trimestre [281]. Ce risque semble être encore plus élevé lorsque combiné au tabagisme [280]. Selon les données du 2014 Birth Certificate Data des États-Unis, 10,9% des femmes ont déclaré avoir fumé au cours des trois mois précédant leurs grossesses. Parmi ces femmes, 75% ont continué à fumer durant la grossesse [282]. Plusieurs études et méta-analyses ont évalué l'association entre le tabagisme maternel et les malformations congénitales [283-287]. Une méta-analyse a démontré que le tabagisme était associé à une augmentation modeste mais significative du risque des malformations cardiovasculaires ( $OR_{\text{combiné}}=1,09$ ; IC95% : 1,02-1,17), des malformations musculosquelettiques ( $OR_{\text{combiné}}=1,16$ , IC95% 1,05-1,27), des malformations de réduction des membres ( $OR_{\text{combiné}}= 1,26$ , IC95% 1,15-1,39), des doigts manquants/supplémentaires ( $OR_{\text{combiné}}= 1,18$ , IC95%: 0,99-1,41), pied bot/ 'club foot' ( $OR_{\text{combiné}}= 1,28$ , IC95% 1,10-1,47); de la craniosynostose ( $OR_{\text{combiné}}=1,33$ , IC95% 1,03-1,73); des malformations faciales ( $OR_{\text{combiné}}=1,19$ , IC95% 1,06-1,35), des malformations oculaires ( $OR_{\text{combiné}}= 1,25$ , IC95% 1,11-1,40); des fentes faciales ( $OR_{\text{combiné}}= 1,28$ , IC95% 1,20-1,36), des malformations

gastrointestinales ( $OR_{\text{combiné}}=1,27$ , IC 95% 1,18-1,36), du gastroschisis ( $OR_{\text{combiné}}=1,50$ , IC95%: 1,28-1,76), de l'atrésie anale ( $OR_{\text{combiné}}= 1,20$ , IC95% 1,06-1,36), hernie ( $OR_{\text{combiné}}= 1,40$ , IC95%: 1,23-1,59), et des testicules non descendus ( $OR_{\text{combiné}}= 1,13$ , IC95% 1,02-1,25) [284]. Une autre méta-analyse a rapporté un  $RR_{\text{combiné}}$  de 1,34 (95% IC: 1,25–1,34) pour le risque de fente labiale avec ou sans la fente palatine et un  $RR_{\text{combiné}}$  de 1,22 (95% IC: 1,10–1,35) pour le risque de fente palatine dans l'association entre le tabagisme maternel et le risque de malformations des fentes orofaciales non syndromiques [283]. Cette association a été confirmée par d'autres études [285, 286]. Un effet dose réponse potentiel a été rapporté dans l'association entre le tabagisme maternelle et le risque de fente palatine [288]. L'exposition secondaire à la fumée du tabac durant la grossesse a été reconnu comme un facteur de risque des MCM. Une exposition secondaire au tabac, durant le premier trimestre de grossesse, a été associé à une augmentation du risque de plusieurs MCM; soient les anomalies du tube neural (anencéphalie,  $OR_{\text{ajusté}} = 1,66$ ; 95% IC, 1,22-2,25); le spina bifida:  $OR_{\text{ajusté}} = 1,49$ ; 95% IC, 1,20-1,86); la fente labio-palatine (fente labiale sans fente palatine:  $OR_{\text{ajusté}} = 1,41$ ; 95% IC, 1,10-1,81; fente labiale avec ou sans fente palatine:  $OR_{\text{ajusté}} = 1,24$ ; 95% IC, 1,05-1,46; fente palatine seule:  $OR_{\text{ajusté}} = 1,31$ ; 95% IC, 1,06-1,63); l'agénésie rénale bilatérale ( $OR_{\text{ajusté}} = 1,99$ ; 95% IC, 1,05-3,75); les brides amniotiques des membres (complexe d'ADAM) ( $OR_{\text{ajusté}} = 1,66$ ; 95% IC, 1,10-2,51); et des anomalies de la communication interauriculaire ( $OR_{\text{ajusté}} = 1,37$ ; 95% IC, 1,09-1,72) [287]. Des études chez l'animal ont mis en évidence des effets délétères de la fumée de cigarette sur la maturation des spermatozoïdes et leur aptitude à établir une grossesse viable [289]. D'autres études ont rapporté des dommages à l'ADN (fragmentation, dénaturation) en lien avec le tabagisme paternel [289]. Ce dernier induit un stress oxydatif pouvant induire des lésions de l'ADN et entraîner des anomalies chez les enfants, incluant l'achondroplasie [289].



La caféine se trouve dans plusieurs boissons et aliments consommés durant la grossesse (thé, café, chocolat, boissons énergisantes...) et dans certains médicaments qui sont vendus sans prescription (e.g. médicaments pour la migraine) [290]. La difficulté de mesurer la quantité de caféine consommée rend son étude plus complexe. Les associations entre la consommation de caféine prénatale et les malformations congénitales ne sont pas systématiquement observées et la plupart des études récentes n'ont pas suggéré d'augmentation du risque de malformations congénitales suite à une consommation de caféine de qualité supérieure [291]. Ceci n'exclut pas la possibilité d'un risque accru de certains types spécifiques de MCM ou qu'une certaine quantité de caféine serait potentiellement tératogène. D'autres études ont rapporté des associations modestes entre la consommation de café (équivalent à 3 tasses de café par jour) et la cryptorchidie [292], la consommation de 10-100 mg de café des anomalies de réduction des membres [293], et toute consommation de caféine et d'atrésie anorectale [294]. Ces associations n'exclut pas des sources potentielles de biais telles que le biais de sélection dû à des données manquantes, une classification erronée de l'exposition en raison des modifications de l'absorption de la caféine pendant la grossesse ou de l'absence d'ajustement pour la confusion [291].

L'obésité maternelle a été corrélée à une prévalence accrue de diverses malformations congénitales [295-299]. La méta-analyse de Stothard et coll. 2009 a démontré que l'obésité maternelle (indice de masse corporelle (IMC):  $\geq 40$ ) était associée à un risque accru des anomalies du tube neural (OR combiné 1,87; IC 95% 1,62, 2,15), du spina bifida (OR combiné 2,24; IC 95% 1,86, 2,69), des anomalies cardiovasculaires (OR combiné 1,30; IC 95% 1,12, 1,51), des anomalies septales (OR combiné 1,20; IC 95%, 1,09, 1,31), de la fente palatine (OR combiné 1,23; IC 95%, 1,03, 1,47), de la fente labiale et palatine (OR combiné 1,20; 95% IC, 1,03, 1,40), de l'atrésie

anorectale (OR combiné 1,48; IC 95%, 1,12, 1,97), de l'hydrocéphalie (OR combiné 1,68; IC 95%, 1,19, 2,36) et des anomalies de réduction des membres (OR combiné 1,34; IC 95%, 1,03, 1,73) [295]. La méta-analyse de Cai et coll. 2014 a conclu que les femmes avec une obésité modérée (IMC: 30-39) avaient un risque malformations congénitales accru de 15%, comparativement à celles avec un poids normal (IMC:18,5-24,9)[299]. De plus, l'obésité maternelle entraîne souvent d'autres morbidités (comme le diabète et l'hypertension), elles-mêmes associées à un risque accru de MCM [295-299].

Plusieurs agents tératogènes environnementaux potentiels ont été identifiés. La liste comprend: les éthers de glycol [300], la méthylmercure [219, 240, 258, 301], les solvants organiques [258, 301-303], les pesticides [304, 305], les polychlorobiphényles [258, 301], les rayonnements [219, 220, 228, 256], les rayons X [227, 228], le monoxyde de carbone [240], les biphényles polychlorés [240] et le toluène [240] .

Plusieurs études ont mis en évidence les variations du risque de certaines malformations congénitales en fonction des groupes ethniques et des facteurs socio-économiques [306, 307]. Les enfants blancs avaient un risque plus élevé de sténose aortique, d'atrésie pulmonaire coarctation de d'aorte et D- transposition des grandes artères, et un risque moins élevé de sténose pulmonaire et d'hétérotaxie par rapport aux enfants noirs [306]. Les enfants blancs avaient des mesures de prévalence plus élevées de malformations cardiaques [307] comparativement aux enfants noirs ou mexico-américains. Ce dernier groupe ethnique avait les mesures de prévalence les plus faibles de syndrome hypoplasique du cœur gauche reflétant probablement des antécédents génétiques et environnementaux différents [307]. Le risque de malformations congénitales était similaire chez les Caucasiens et les Asiatiques. Par rapport aux Caucasiens, les Afro-Américains avaient un risque moins élevé de malformations cardiaques, génito-

urinaires et cranofaciales, mais un risque plus élevé de malformations musculosquelettiques. Les hispaniques présentaient un risque moins élevé de malformations génito-urinaires et gastro-intestinales. Les Asiatiques avaient un risque plus élevé de malformations cranio-faciales et musculosquelettiques [308]. Ces différences raciales dans le risque de malformations congénitales ont été expliquées par des différences de susceptibilités génétiques, des différences culturelles ou sociales qui pouvant modifier les expositions, ou par de nombreuses combinaisons possibles entre les susceptibilités et les expositions [308]. Le niveau d'éducation et le revenu, souvent utilisés pour mesurer le statut socio-économique, ont été associés à une augmentation du risque de malformations cardiaques [309].

Les différences des prévalences de malformations congénitales entre les groupes ethnique ont aussi été expliquées par l'hérédité et la consanguinité [310-313]. Une étude récente a démontré que les femmes dont la première grossesse a été affectée par une anomalie congénitale, avaient un risque 2,5 fois plus élevé de récurrente d'anomalie congénitales (touchant le même système ou organe du corps humain ou pas) au cours de la deuxième grossesse que celles dont la première grossesse n'a pas été affectée [310]. Pour des anomalies touchant le même système ou organe du corps humain, le risque de récurrence était considérablement élevé (RR = 23,8, IC95% 19,6–27,9) [310]. Les femmes dont la première grossesse a été affectée par une anomalie congénitale avaient un risque 40% plus élevé de récurrente d'anomalie congénitales touchant un système ou organe différent du corps humain [310]. 28 % à 31% de toutes les anomalies chez les enfants d'origine pakistanaise ont été attribuées à la consanguinité (unions de cousins germains) [311]. La consanguinité était associée à augmentation de deux fois du risque d'anomalie congénitale indépendamment du statut socioéconomique [311] chez les mères d'origine pakistanaise ainsi

que les mères britanniques blanches âgées de plus de 34 ans. Les malformations congénitales les plus touchées cette augmentation sont celles touchant le système cardiaque et nerveux [311].

Plusieurs études transversales suggèrent une différence dans la prévalence de malformations congénitales selon le sexe du fœtus [314-316]. Une prévalence de malformations congénitales (tout type) plus élevée a été observée chez les fœtus de sexe masculin [314]. Les fœtus de sexe masculin étaient 15% plus prévalents dans les grossesses affectées par une anomalie congénitale que les fœtus féminins [315]. Ces différences dans la prévalence semblent toucher plusieurs sous-types de malformations congénitales à l'exception des malformations congénitales du système respiratoire, de la paroi abdominale et de dysplasie squelettique [315]. Ces différences entre les sexes ont été expliquées par des différences de sensibilité/vulnérabilité aux processus tératogènes ou à la survie prénatale après tératogénèse [315, 316].

Il a été démontré que la résidence en milieu urbain ou rural était associée à des changements significatifs de la prévalence des issues périnatales dans plusieurs études, notamment, celle des MCM [317-319]. La prévalence de certaines MCM était plus que deux fois plus élevée chez les résidents en milieu rural comparativement aux résidents en milieu urbain [317-319]. Cette relation a souvent été expliquée par l'accessibilité de la mère aux soins de santé/suivi/dépistage ou encore du niveau d'éducation de la mère. Le lieu de résidence, inclut comme un facteur de risque des MCM, est un indicateur relativement facile et rapide à mesurer.

Le niveau d'éducation et le statut socio-économique de la mère étaient associés à plusieurs issues périnatales indésirables, notamment les malformations congénitales [320-323]. Comparativement aux femmes ayant un niveau socio-économique élevé, les femmes avec un statut socio-économique faible ont un risque plus élevé de donner naissance à un bébé présentant

une malformation congénitale [320, 321, 324]. Une étude a démontré qu'une scolarisation de 10 ans ou moins multiplie par trois le risque de malformations congénitales par rapport à 4 ans ou plus d'enseignement supérieur [324]. Cette relation a été souvent expliquée par un recours plus facile et rapide de la mère aux soins de santé/suivi/dépistage ou encore par une utilisation de substances tératogènes ou de drogues illicites plus fréquente chez les femmes avec un statut socio-économique plus faible.

## **2. Utilisation des médicaments, tératogénicité et médicaments tératogènes durant la grossesse**

De nombreuses femmes ont besoin d'un traitement médicamenteux pendant leur grossesse en raison des maladies chroniques telles que l'épilepsie, le diabète, l'hypertension, la dépression ou l'asthme. Interrompre le traitement médicamenteux et arrêter le contrôle de la maladie seraient dangereux pour la mère et le bébé. De plus, les femmes ont des bébés plus tard, ce qui peut augmenter le risque que les femmes souffrent de maladies chroniques. La proportion des femmes ayant utilisé au moins un médicament durant la grossesse, et particulièrement durant le premier trimestre de grossesse, variait beaucoup en fonction des pays (type de base de données,) des types de médicaments considérés (prescrit ou en vente libre) et évolue beaucoup dans le temps (changement de la pratique médicale) [325, 326]. Les estimations de l'utilisation de médicaments prescrits, y compris les vitamines et les minéraux, au cours du premier trimestre, varient entre 33% à 69% dans les pays développés [326]. Au cours des trois dernières décennies, l'utilisation de médicaments sur ordonnance au cours du premier trimestre a augmenté de plus de 60% et l'utilisation de quatre médicaments ou plus a plus que triplé [325]. L'utilisation de médicaments prescrits augmentait avec l'âge et l'éducation de la mère et était la plus élevée chez les Blancs non-hispaniques. [325].

Les médicaments tératogènes sont ceux pouvant produire ou augmenter l'incidence des anomalies structurelles ou fonctionnelles chez un embryon ou un fœtus exposé [220]. Les médicaments tératogènes, sur ordonnance et en vente libre, sont la cause d'environ 1% des malformations congénitales [226, 265]. Les malformations congénitales attribuées à l'utilisation des médicaments pourraient être évitées si la tératogénicité d'un médicament est connue. Pour déterminer si un agent, tel qu'un médicament, est un tératogène, trois facteurs importants sont à considérer: le stade du développement du fœtus lors de l'exposition, la période critique durant le développement, la dose de l'agent et le génotype (constitution génétique) de l'embryon [219, 220]. En plus de ces facteurs principaux, Jim Wilson a établi d'autres facteurs ayant une incidence sur la sensibilité aux agents tératogènes. Ces facteurs sont principalement liés à la nature de l'agent lui-même, à la voie et au taux de transfert placentaire et à l'absorption systémique [327]. Ces caractéristiques définissent la manière dont le tératogène agira sur les cellules et les tissus en développement, entraînant des séquences spécifiques d'événements de développement anormaux (défaut fonctionnel, malformation, retard de croissance et mort) [327]. La période la plus critique pour les MCM est la période de l'organogenèse, de 3 à 16 semaines après la conception, lorsque la différenciation cellulaire et la morphogenèse sont à leur maximum. Une liste des médicaments potentiellement tératogènes lors d'une utilisation durant la grossesse est disponible dans la publication de Chaabane et coll. 2013 [217].

La preuve de tératogénicité a été établie pour un certain nombre de médicaments actuellement disponibles, agissant par divers mécanismes, notamment l'antagonisme du folate, la perturbation vasculaire et le stress oxydative [328]. Les médicaments bien connus tératogènes, comme la thalidomide, la tétracycline, ou la warfarine, ne sont souvent plus prescrits durant la grossesse. Cependant, près de la moitié des grossesses ne sont pas planifiées,

ce qui augmente la probabilité que des femmes soient exposés, non-intentionnellement, à des médicaments tératogènes durant la grossesse [276]. De plus, la majorité des médicaments ne disposent pas de données suffisantes pour évaluer de manière appropriée leur tératogénicité. Une revue d'un échantillon de médicaments approuvés par la Food and Drug Administration (FDA), a révélé que la tératogénicité est « indéterminée » pour 97,7% des traitements médicamenteux approuvés entre 2000 et 2010 [329]. Une étude néerlandaise a révélé que 17,5% des femmes de la population à l'étude avaient reçu un ou plusieurs médicaments sur ordonnance soupçonnés d'être associés à un mécanisme tératogène au cours du premier trimestre de la grossesse [330]. Aux États-Unis, une étude a démontré que 23% des médicaments les plus couramment utilisés au cours du premier trimestre ont été inclus dans la catégorie X de la classification de la FDA (les risques liés à l'utilisation du médicament dépassent clairement les avantages potentiels) [331]. En juin 2015, la FDA a introduit des changements importants sur l'étiquetage des médicaments soumis pour approbation [332]. Les catégories de risque A, B, C, D et X, utilisées depuis 1979 par la FDA pour indiquer le potentiel d'un médicament à causer des malformations congénitales ont été remplacées par des sections narratives afin d'inclure des informations sur le dosage et les risques potentiels pour le fœtus en développement et sur le registre qui recueille et conserve des données sur la manière dont les femmes enceintes sont affectées lorsqu'elles utilisent le médicament ou le produit biologique [332].

Beaucoup de recherches se font afin de générer suffisamment d'évidences sur les médicaments actuellement disponibles sur le marché. Les études observationnelles sur le risque de malformations congénitales jouent un rôle important permettant de générer de l'évidence qui fournit des informations accessibles et compréhensibles et une évaluation éclairée du rapport bénéfice/risque de l'utilisation des médicaments durant la grossesse. L'évolution rapide des

connaissances et les difficultés méthodologiques (e.g. classification des risques) et éthiques (e.g. essais cliniques chez la femme enceinte, collecte d'information chez les femmes ayant perdu un enfant) autour de l'évaluation de la tératogénicité des médicaments utilisés durant la grossesse, conduisent souvent à des différences entre les listes des médicaments établis comme tératogènes [226, 265, 269, 331, 333-335]. La discordance entre les listes des tératogènes et le manque de précision de l'information disponibles font que le contrôle pour une exposition maternelle à un médicament prouvé tératogène devient un défi. Le fait que la grossesse soit une période marquante dans la vie des femmes et que la majorité d'entre elles sont bien suivies pendant celle-ci font que l'utilisation médicamenteuse rapportée par la mère devient une source d'information relativement acceptable l'absence de source plus fiable. Le défi de la recherche sur les issues périnatales associées à l'utilisation de la PMA au Canada, ainsi que dans plusieurs autres pays développés, était l'absence de bases de données nationales. Durant la période de ce projet de recherche, les procédures et les traitements de la PMA ne faisaient pas partie des traitements remboursés par le système d'assurance maladie de la province et n'étaient donc pas capturés dans les bases de données administratives. De plus les traitements de la PMA ne font pas partie de la liste des traitements dont l'évidence de tératogénicité est clairement établie.

### **3. Infertilité et MCM**

L'infertilité étant une condition hétérogène, causée par diverses pathologies sous-jacentes, il est aussi possible que certains des mécanismes conduisant à l'infertilité jouent également un rôle dans l'étiologie de différents issues périnataux [27, 34, 69, 91, 94, 336-340]. Certaines études ont démontré que les couples souffrant d'infertilité qui conçoivent spontanément ont plus d'issues périnatales indésirables que la population général [36, 336, 341-343]. Il est également bien établi que les anomalies chromosomiques sont plus fréquentes chez



les hommes présentant une infertilité sévère et référés pour une FIV ou une IICS [344]. Il a été noté que les couples infertiles peuvent présenter des prévalences plus élevées d'anomalies congénitales, qu'ils conçoivent après un traitement d'infertilité ou spontanément [345]. La sous-fertilité parentale a été associée à une augmentation du risque des anomalies de la paroi abdominale ( $OR_{ajusté}$  2,43, 95% CI 1.05-5.62), d'hypospadias pénoscrotaux ( $OR_{ajusté}$  9.83, 95% CI 3.58–27.04), les anomalies d'obstruction du canal d'éjection du ventricule droit ( $OR_{ajusté}$  1.77, 95% CI 1.06-2.97) et des anomalies de la méthylation provoquant des troubles de l'empreinte ( $OR_{ajusté}$  13.49, 95% CI 2.93-62.06) comparant à la fertilité normale [346]. L'endométriase, une des causes d'hypofertilité [50], a été associée à une augmentation de plus de 2-fois du risque de cryptorchidie [347].

Comme dans toute évaluation d'une association entre une exposition médicamenteuse et une issue de santé, le rôle potentiel de l'indication au traitement dans cette association est mis en question. Certaines études ont attribué l'augmentation du risque de malformations congénitales associé à l'utilisation de la PMA partiellement [348, 349] ou totalement aux facteurs maternels associés à l'hypofertilité ou à un effet combiné de l'indication et des traitements utilisés [345, 350-353]. La revue d'Okun et coll. (2014)[354] a mis en avant l'effet de confusion potentiel de l'infertilité dans l'association observée entre l'utilisation des TRA et l'augmentation du risque d'anomalies congénitales structurales. La complexité des traitements utilisés pour traiter l'infertilité et/ou aider à la conception et l'absence d'évidence sur leur tératogénicité potentielle ne permet pas d'isoler de façon claire le rôle de l'infertilité de celui de ses traitements dans la question des malformations congénitales [355]. Un des défis majeurs dans ces études est aussi la mesure de l'infertilité et ses degrés de sévérité. Comme détaillé dans la section 2.1.1, il n'existe pas une définition unique du terme infertilité ou hypofertilité.

Principalement, l'infertilité est mesurée par deux approches: 1) une mesure reconstituée à partir de questions liées à l'activité sexuelle, à la contraception, à l'état de la relation et à la grossesse, et 2) une mesure basée sur le temps jusqu'à la grossesse (TTP) estimée par les répondants sur la durée actuelle de la tentative de grossesse (approche actuelle) [41]. Le choix de l'approche à utiliser aura un impact sur la mesure de l'infertilité, les risques qui lui sont associés et l'interprétation de l'association entre ses traitements et les issues périnatales indésirables. Différentes mesures de l'infertilité ont été trouvées dans les études visant à quantifier le risque de malformations congénitales. Ces définitions incluent un temps jusqu'à la grossesse (TTP) > 12 mois [34, 43, 336, 348], un TTP > 24 mois [43], un code diagnostic d'infertilité [356], l'utilisation des TRA [353, 356] ainsi qu'un historique d'infertilité avant la grossesse [341]. Il a été rapporté que la mesure d'un TTP de 12 mois ou de 24 mois était une mesure arbitraire étant donné que l'infertilité n'est pas un état dichotomique, mais plutôt un continuum allant d'une fécondité réduite à la stérilité complète [36]. Certaines études ont exprimé la sévérité de l'infertilité en fonction de la longueur de la durée de l'infertilité [107, 336, 357] même s'il n'existe pas d'estimation précise du risque réel associé à un long TTP [36]. D'autres auteurs ont choisi l'historique de conception [34, 357] ou encore la cause d'infertilité [357] pour la classification de l'infertilité en fonction du niveau de sévérité. Malgré le fait que plusieurs études continuent à suggérer un rôle potentiellement important de l'infertilité dans l'association entre l'utilisation de la PMA et l'augmentation du risque de MCM, il n'existe pas de mesure d'infertilité standard qui permettrait de démontrer cet effet sans limite potentielle [352, 356].

#### **4. Multiplicité et MCM**

Plusieurs études ont rapporté une prévalence plus élevée de malformations congénitales chez les naissances multiples comparativement aux naissances simples [151, 358-361]. Il a été

conclu que les malformations congénitales étaient trois à neuf fois plus prévalentes chez les jumeaux monozygotes comparativement aux singletons [361, 362]. Dans une large étude, les naissances multiples avaient 46% plus de risque de MCM comparativement aux singletons [151]. Dans deux grandes études, une augmentation significative du risque de malformations congénitales touchant plusieurs systèmes et organes du corps humain a été observée; notamment l'anencéphale, l'atrésie biliaire, l'hydrocéphalie sans spina bifida, l'atrésie et la sténose des valvules pulmonaires, l'exstrophie de la vessie, la macrocéphalie, l'encéphalocèle, les fentes labiales et palatines, les anomalies du diaphragme, les anomalies du diaphragme, les malformations cardiaques du septum, l'atrésie ou sténose du grand intestin ou anus, la fistule trachéo-œsophagienne, les malformations de l'appareil alimentaire, les hernies inguinales et ombilicales, et les reins kystiques, avec des OR compris entre 1,24 et 7,44 [151, 359]. Les malformations touchant le système cardiaque et le système nerveux centrale semble être les plus concernées par cette augmentation [151, 276, 358-362]. La prévalence des malformations congénitales chez les jumeaux mono-chorioniques était près de deux fois celle trouvée chez les jumeaux dichorioniques [360].

### **2.4.3 Association entre la procréation médicalement assistée et les MCM**

Le tableau 2.4.4, présente un résumé des études ayant évalué l'association entre toute forme de PMA et le risque de MCM. La revue de la littérature sur le sujet a révélé une grande variabilité dans le nombre de publications selon le type de traitement. Un intérêt plus important a été accordé au risque de MCM associé à l'utilisation des TRA. Pour une meilleure comparabilité aux résultats de notre étude, seules les études observationnelles ayant pour objectif l'évaluation du risque de MCM ont été rapportées dans le tableau récapitulatif 2.4.4.

#### 2.4.3.1 Association entre les SO et les MCM

Parmi les onze études observationnelles [348, 349, 363-371] ayant évalué le risque de MCM associé à l'utilisation de la SO seule comparativement à une CS, trois ont inclus uniquement des singletons [348, 363, 364] et huit [349, 365-371] des grossesses ou naissances multiples et des singletons. Aucune de ces sept dernières études n'a ajusté pour le type de grossesses ou naissances ni conduit des analyses de sous-groupes selon le type de naissances.

Seulement la moitié des études [348, 349, 363, 366, 369, 371] a inclus les différents types de MCM. L'autre moitié [364, 365, 368, 370] de ces études a inclus un seul type de MCM. Un total de huit études [363, 364-370] a inclus des naissances vivantes ainsi que des mortinaissances et/ou des avortements. Seules les études de Shaw et coll. 1995 et Reefhuis et coll. 2003 [364, 365] n'ont pas ajusté pour les facteurs confondants potentiels. Aucune des études incluses n'a ajusté pour la sous-fertilité. Un total de quatre études [348, 365, 368, 369] a utilisé une définition de l'exposition qui inclut plusieurs types de SO. Les six autres études [363, 364, 366, 367, 370, 371] ont évalué l'utilisation du CC uniquement.

L'étude de Gutarra-Vilchez et coll. 2014 [369] a rapporté une augmentation, statistiquement significative, de plus de 3 fois, du risque de malformations digestives et des malformations de la paroi abdominale suite à une conception à l'aide de SO comparativement à une CS. L'étude de Reefhuis et coll. 2003 [365] a trouvé une augmentation, statistiquement significative, de plus de trois fois du risque de craniosynostose suite à l'utilisation du CC. Dans cette dernière étude aucun ajustement pour la confusion n'a été fait et l'inclusion de malformations congénitales mineures dans le groupe contrôle ne peut pas être exclus. L'étude de Reefhuis et coll. 2011 [366] a trouvé une augmentation, statistiquement significative, de deux à quatre fois des malformations du système nerveux, de 60% à plus de deux fois des

malformations du système cardiovasculaire, de 68% à plus de deux fois des malformations du système digestif, de plus de cinq fois des anomalies du système génital, de 90% à plus de deux fois des anomalies du système musculosquelettiques suivant l'utilisation du CC. Dans cette dernière étude, la possibilité d'inclusion d'utilisatrices de l'IIU avec CC dans le groupe des exposées au CC ne pouvait pas être exclue étant donné que la distinction entre les utilisatrices de ces deux traitements n'était pas faite dans les bases de données. L'étude de Zhu et coll. 2006 [348] a rapporté une augmentation de plus de deux fois du risque des malformations du système nerveux suivant à l'utilisation de la SO comparativement à une CS.

Dans la seule étude canadienne trouvée [52], aucune différence significative n'a été observée dans la prévalence de tout type MCM entre les conceptions suivant à l'utilisation du CC ou le Létrozole comparativement à une CS. À notre connaissance, à date, aucune méta-analyse n'a évalué le risque de MCM associé l'utilisation des SO pour la conception comparativement à une CS.

#### **2.4.3.2 Association entre l'IIU et les MCM**

Parmi les sept études observationnelles [204, 207, 348, 349, 365, 369, 372] ayant évalué le risque de MCM associé à l'utilisation de l'IIU avec ou sans SO comparativement à une CS, une seule étude [348] a inclus des singletons uniquement et six [204, 207, 349, 365, 369, 372] des grossesses ou naissances multiples et des singletons. Parmi ces six dernières études, seule l'étude de Olson et coll. 2005 [207] a ajusté pour le type de naissance et l'étude de Sagot et coll. 2012 [372] a stratifié selon le type de naissance.

Seulement quatre études recensées [348, 349, 369, 372] ont inclus les différents types de MCM. Deux études [204, 207] ont inclus tout type de MCM et une seule étude [365] a inclus un seul type de MCM (Craniosynostose). Un total de quatre études [207, 365, 369, 372] a inclus

les naissances vivantes ainsi que les mortinaissances et/ou les avortements. Seules les études de Poon et coll. 2013 [204] et Reefhuis et coll. 2003 [365] n'ont pas ajusté pour les facteurs confondants potentiels. Seule l'étude de Gutarra-Vilchez et coll. 2014 [369] n'a pas précisé l'utilisation de SO avant l'IIU. Le type de stimulant ovarien ayant été utilisé avec l'IIU n'a été décrit dans aucune des études citées ci-dessus. De plus aucune d'entre elle n'a ajusté pour la sous-fertilité.

Aucune étude conduite dans un contexte canadien n'a été trouvée. À notre connaissance, à date, aucune méta-analyse n'a évalué le risque de MCM associé l'utilisation de l'IIU avec ou sans SO pour la conception comparativement à une CS.

#### **2.4.3.3 Association entre les TRA et les MCM**

Parmi les vingt études observationnelles [207, 348, 349, 353, 369, 370, 372-385] ayant évalué le risque de MCM associé à l'utilisation des TRA avec ou sans SO comparativement à une CS, quatre études [348, 379, 380, 383] ont inclus uniquement des singletons et seize [207, 349, 353, 369, 370, 372-378, 381, 382, 385] des grossesses ou naissances multiples et des singletons. Parmi ces seize dernières études, sept études [372-374, 377, 384] ont rapporté des résultats stratifiés par type de grossesse ou naissance (singletons, multiple) et cinq [207, 376, 378, 381, 382] ont ajusté pour le type grossesse ou de naissance. Un total de six études [207, 353, 369, 370, 372, 375] ont inclus les naissances vivantes ainsi que les mortinaissances et/ou les avortements.

L'utilisation des TRA a été associée à une augmentation, statistiquement significative, du risque de MCM dans toutes les études avec une strate ou cohorte de singletons. Dans ces études, une augmentation, statistiquement significative, des risques des malformations du système musculosquelettique [348, 377], des malformations du système urogénitale [348, 373,

377] des malformations du système nerveux [348], et des malformations des yeux [374] a été rapportée. La méta-analyse de Liang et coll. 2018 a rapporté une augmentation statistiquement significative du risque des malformations de neuf systèmes et organes du corps humain suite à l'utilisation de la FIV avec ou sans IICS comparativement à une CS chez les singletons [351]. Les augmentations du risque étaient de 60% pour les malformations du système circulatoire ( $OR_{\text{combiné}} = 1,60$  (95%IC: 1,30-1,96)), 59% pour les malformations du système urogénital ( $OR_{\text{combiné}} = 1,59$  (95%IC: 1,12-2,25)), 76% pour les malformations du système musculosquelettique ( $OR_{\text{combiné}} = 1,76$  (95%IC: 1,37-2,254)), 20% pour les malformations des yeux, des oreilles, du visage et du cou ( $OR_{\text{combiné}} = 1,20$  (95%IC: 1,04-1,39)), 46% pour les malformations du système digestif ( $OR_{\text{combiné}} = 1,46$  (95%IC: 1,29-1,65)), 28% pour les malformations du système respiratoire ( $OR_{\text{combiné}} = 1,28$  (95%IC: 1,01-1,64)), 23% pour les malformations chromosomiques ( $OR_{\text{combiné}} = 1,23$  (95%IC: 1,07-1,40)) et 34% pour les malformations de la fente labiale avec ou sans la fente palatine ( $OR_{\text{combiné}} = 1,34$  (95%IC: 1,07-1,39))[351]. Dans cette méta-analyse, certaines études incluses dans les groupes des anomalies de la fente labiale avec ou sans la fente palatine ou encore des yeux, des oreilles, du visage et du cou, des malformations chromosomiques ainsi que celles affectant le système respiratoire et digestif, incluent des enfants conçus avec l'IIU ou la SO dans le groupe des enfants conçus spontanément [351]. La méta-analyse de Giorgione et coll. 2017 appuie les résultats précédents et conclut une augmentation statistiquement significative de 29% du risque des malformations cardiaques majeures chez les singletons conçus avec la FIV/IICS comparativement aux enfants conçus spontanément ( $OR_{\text{combiné}} = 1,29$  (95%IC: 1,03-1,60))[386].

Le risque de MCM associé à l'utilisation des TRA chez les grossesses ou naissances multiples est moins claire étant donné la faible taille d'échantillon dans ces cohortes. Parmi les

cinq études ayant ajusté pour la confusion potentielle par le type de naissance seule l'étude de Shamshirsa et coll. (2017) a trouvé une augmentation statistiquement significative du risque des cardiopathies congénitales cyanotiques (CCHDs) [381] suivant l'utilisation des TRA comparativement à une CS. Il est à noter que les études de Heisey et coll. (2015) [374] et Katalinic et coll. (2004) [375] n'ont pas ajusté pour les facteurs confondants potentiels dans l'évaluation du risque des malformations spécifiques. Une étude récente conduite au Danemark a réussi à démontrer une augmentation statistiquement significative de 30% du risque des malformations des oreilles, du visage et du cou ( $OR_{\text{ajusté}} = 1,30$  (95%IC: 1,02-1,65), chez les jumeaux, comparativement à une CS [384]. Un total de quatre études [369, 370, 375, 381] n'ont pas ajusté pour la confusion potentielle par le type de grossesse ou naissance et aucune étude n'a ajusté pour l'infertilité. La description des TRA incluses et leur combinaison ou non avec la SO n'était pas claire dans certaines études. Les seuls résultats incluant des données canadiennes et américaines ont été rapportés dans l'étude de Benedum et coll, (2016) [370] sur le risque des anomalies du tube neurale.

L'augmentation du risque MCM associé à l'utilisation des TRA, comparativement à une CS, a été estimée à 42% dans la méta-analyse de Hansen et coll. (2013) [22] (Risque relatif  $(RR)_{\text{combiné}}$  de 1,42 (95%IC: 1,29–1,56)) pour tout type de grossesse ou naissance et à 36% ( $RR_{\text{combiné}}$  de 1,36 (95% IC: 1,30–1,43)) chez les singletons. Le risque de MCM associé à l'utilisation des TRA chez les grossesses multiples était cependant moins clair dans cette méta-analyse [22]. Un  $RR_{\text{combiné}}$  de 1,11 (95%IC: 0,98–1,26) a été rapporté chez les grossesses ou naissances multiples et un  $RR_{\text{combiné}}$  de 1,26 (95%IC: 0,99–1,60) chez les grossesses gémellaires ayant fait un ajustement pour le statut de zygote [22]. La revue d'Okun et coll. (2014) [354] a conclu une légère augmentation du risque d'anomalies congénitales structurelles associé à



l'utilisation des TRA. La méta-analyse de Rimm et coll. (2011) a rapporté une augmentation du risque des MCM ( $RR_{\text{combiné}}$  de 1,29 (95%IC: 1,01–1,67)) suivant l'utilisation des TRA comparativement à une CS [23]. Cependant, les auteurs de cette méta-analyse ont conclu l'absence d'augmentation du risque de MCM ( $RR_{\text{combiné}}$  de 1,01 (95%IC: 0,82–1,23)), suivant l'ajustement pour la confusion potentielle liée à la sous-fertilité et qui a été estimée à 40% [23]. Les estimés du risque de MCM dans les études incluses dans la méta-analyse variaient entre 0,55 and 7,69 [23]. La méta-analyse de Qin et coll. (2015) a rapporté une augmentation du risque de tout type de malformations congénitales,  $RR_{\text{combiné}}$  de 1,11 (95%IC: 1,02–1,22) associé à l'utilisation de la TRA comparativement à une CS chez les grossesses multiples [387]. Une méta-analyse récente a rapporté une augmentation du risque des malformations cardiaques ( $OR_{\text{combiné}} = 1,43$  (95%IC: 1,27-1,62)), des anomalies du système nerveux central ( $OR_{\text{combiné}} = 1,36$  (95%CI: 1,10-1,70)), des anomalies du système urogénital ( $OR_{\text{combiné}} = 1,58$  (95%IC: 1,28-1,94)), des malformations du système musculosquelettiques ( $OR_{\text{combiné}} = 1,35$  (95%IC: 1,12-1,64)), associé à l'utilisation des TRA comparativement à une CS [388]. Un OR de 1,14 (95%IC: 0,90-1,44) a été obtenu pour les anomalies chromosomiques dans la même méta-analyse [388]. Celle de Wen et coll (2012) a rapporté une augmentation du risque des malformations congénitales,  $RR_{\text{combiné}}$  de 1,37 (95% IC 1,26–1,48)), associé à l'utilisation de la FIV avec ou sans IICS comparativement à une CS [389]. La possibilité d'inclusion de malformations congénitales mineures dans cette méta-analyse ne peut pas être exclue [389].

Tableau 2.4.4 Sommaire des études évaluant l'impact de l'utilisation de la PMA sur le risque de malformations congénitales majeures.

Auteurs, Année de publication	Pays Période de l'étude	Devis	N grossesse ou naissance	Ajustement pour possibles confondants potentiels	Type de MCM	Type de traitement	Risque de MCM		OR/RR	95% IC	Commentaires
							Groupe exposé, $N_{\text{cas-exp}}/N_{\text{total}} \text{ exposés (\%)} $	Groupe Contrôle, $N_{\text{cas-control}}/N_{\text{total}} \text{ contrôles (\%)} $			
Stimulants ovariens (SO)											
Weller, A. et coll. 2017 [363]	Israël 1998-2009	Cohorte	100 589 naissances de singletons	L'âge maternel, parité, année de naissance, diabète avant la grossesse, tabagisme maternel durant la grossesse, groupe ethnique, utilisation de gonadotrophines/progestérones	Tout Type de MCM	CC vs. No CC	126/1861 (6,8)	5962/98 728 (6,0)	1,12	0,91-1,38	(+) Taille d'échantillon Malformations spécifiques rapportées Analyses selon le dosage  (-) Possibilité d'utilisation d'IIU dans le groupe exposé et non exposé Manque de puissance statistique Exclusions des naissances avant 20 semaines. Absence d'ajustement pour l'infertilité.
					Malformations du système nerveux central 'Central nervous system (CNS)'		17/1861 (0,9)	822/98 728 (0,8)	0,92	0,51-1,66	
					Syndrome de varicelle congénitale 'Congenital varicella syndrome (CVS)'		53/1861 (2,8)	2450/98 728 (2,5)	1,25	0,92-1,68	
					Malformations du système musculosquelettique 'Musculoskeletal'		26/1861 (1,4)	1427/98 728 (1,4)	0,85	0,56-1,31	
					Malformations du système gastro-intestinal 'Gastrointestinal malformations (GIS)'		7/1861 (0,4)	302/98 728 (0,3)	1,41	0,63-3,13	
					Malformations du système urogénital 'Genitourinary malformations (GUS)'		15/1861 (0,8)	782/98 728 (0,8)	1,02	0,59-1,77	
					Autres systèmes		5/1861 (0,3)	295/98 728 (0,3)	0,95	0,37-2,43	

Benedum, CM. et coll. 2016 [370]	Slone Epidemiology Center Birth Defects Study Boston, Massachusetts ; Philadelphia, Pennsylvania; San Diego County, California; and Toronto, Ontario, Canada 1993-2012	Cas-Témoin	4 481 Naissances et terminaisons de grossesse	Appariés pour de l'hôpital de naissance, éducation de la mère, centre de l'étude	Anomalies du tube neural 'NTD'	CC vs. CS	7/76 (9,2)	186/3886 (4,8)	2,1	0,9-4,8	(+) Étude multicentrique Évaluation de l'effet potentiellement de confusion par des variables non mesurées (analyse de médiation)  (-) Potentiel biais de mémoire lié à la dose Manque de puissance statistique du au faible nombre de cas exposés (n=219)  Identification des cas de NTD par revue des dossiers clinique six mois après la naissance. Absence d'ajustement pour la pluralité. Absence d'ajustement pour l'infertilité.
Bánhid, F. et coll. 2008 [371]	Hongrie 1980-1996	Cas-Témoin	60 994 naissances vivantes	Appariés pour le sexe, semaine de naissance, arrondissement de résidence des parents. Ajustés pour l'ordre de naissance, âge maternel, statut marital de la mère, statut d'emploi, et présence de kystes folliculaires de l'ovaire	Anomalies du tube neural 'NTD'	CC vs. CS	7/1202 (0,58%)	96/38 151 (0,25%)	4,5	0,7-26,7	(+) Taille d'échantillon. Analyses de MC spécifiques.  (-) Manque d'ajustement pour la pluralité. Exclusion des mortinaissances et des avortements. Absence d'ajustement pour la pluralité. Absence d'ajustement pour l'infertilité.
					Malformations Fente labiale et / ou fente palatine 'Cleft lip and/or cleft palate'		5/1374 (0,36%)	96/38 151 (0,25%)	2,3	0,6-8,9	
					Hypospadias		10/3038 (0,33%)	96/38 151 (0,25%)	1,7	0,7 – 4,2	
					Testicules non descendus 'Undescended testis'		3/2051 (0,15%)	96/38 151 (0,25%)	0,4	0,1 – 1,4	
					Malformations cardiovasculaires 'Cardiovascular'		14/4479 (0,31%)	96/38 151 (0,25%)	1,3	0,6 – 2,8	

					Pied bot 'Clubfoot'		6/2424 (0,25%)	96/38 151 (0,25%)	1,2	0,4 – 3,7	
Gutarra-Vilchez R. et coll. 2014 [68]	Barcelone (REDCB) 1992-2007	Cas-Témoin	4627 naissances	L'âge maternel, parité, diabète mellitus préexistant, obésité, infection au toxoplasmoses/ru béole /cytomégalovirus durant la grossesse, le genre	Tout type de MCM	SO vs. CS	15/1327 <sup>d</sup> (1,1)	29/2722 <sup>e</sup> (1,1)	1,3	0,6-2,5	<p>(+) Inclusion de toutes les naissances Malformations spécifiques Ajustement pour la confusion</p> <p>(-) Biais de sélection potentiel lié à un plus faible taux de participation chez les cas par rapport aux témoins diagnostic de MCM dans les cinq jours après la naissance Utilisation des SO seuls non clairement définie. Absence d'ajustement pour la pluralité. Absence d'ajustement pour l'infertilité.</p>
					Malformations de la tête, des oreilles, du visage et du cou 'Head-face-neck-eye'		3/32 <sup>d</sup> (9,4%)	157/2758 <sup>e</sup> (5,7%)	1,86	0,55-6,29	
					Malformations cardiovasculaires 'Cardiovascular'		6/35 <sup>d</sup> (17,1%)	310/2911 <sup>e</sup> (10,6%)	2,28	0,89-5,82	
					Malformations du système respiratoire 'Respiratory'		1/30 <sup>d</sup> (3,3%)	70/2671 <sup>e</sup> (2,6%)	2,34	0,31-17,76	
					Malformations du système digestif et de la paroi abdominale 'Digestive and abdominal wall'		4/33 <sup>d</sup> (12,1%)	151/2752 <sup>e</sup> (5,5%)	<b>3,41</b>	<b>1,15-10,11</b>	
					Malformations du système urogénital 'Genitourinary'		4/33 <sup>d</sup> (12,1%)	416/3017 (13,8%)	0,96	0,29-3,19	
					Malformations du système musculosquelettique 'Skeletal'		3/32 <sup>d</sup> (9,4%)	244/2845 <sup>e</sup> (8,6%)	1,27	0,35-4,67	
					Autres		5/34 <sup>d</sup> (14,7%)	277/2878 <sup>e</sup> (9,6%)	1,50	0,50-4,44	
Medveczky, E. et coll. 2004 [368]	Hongrie 1980-1996	Cas-Témoin	39 353 naissances	Appariés pour le sexe, semaine de naissance, arrondissement de résidence.  Ajustés pour les maladies maternelles	Anomalies du tube neural 'NTD'	CC vs. No CC	NE (0, 58%)	NE (0, 25%)	2,1	1,0-4,5	<p>(+) Taille d'échantillon. Inclusion de toutes les naissances Validité des sources des données. (-) Absence d'ajustement pour la pluralité. Absence d'ajustement pour l'infertilité.</p>
					Gonadotrophines Chorionique vs. No Gonadotrophines Chorionique		NE (0,5%)	NE (0,25%)	2,0	0,9-4,6	

Mills, J L. et coll. 1990 [367]	EU (Illinois, California) Non spécifiée	Cas-Témoin	1144 grossesses	Appariés pour l'âge gestationnel au diagnostic, éthnicité, date du diagnostic	Anomalies du tube neural 'NTD'	CC/gonadotro phines/bromo criptine vs. No CC/gonadotro phines/bromo criptine	8/571 (1,4%)	10/573 (1,8%)	0,8	0,3- 2,3	(+) Inclusion de toutes les grossesses. Collecte d'information par interview téléphonique.  (-) Faible taille d'échantillon. Groupe comparateur peu décrit. Variabilité dans le temps du diagnostic de NTD (durant la grossesse ou à la naissance). Absence d'ajustement pour pluralité et pour et d'autres facteurs de confusion. Absence d'ajustement pour l'infertilité.
Reefhuis, J. et coll. 2003 [365]	EU (California, Georgia, Iowa) BDRFS 1993-1997	Cas-Témoin	876 naissances	Brute	Craniosynostose' Craniosynostosis'	SO vs. CS	5/19 (26,3%)	89/753 (11,8%)	3,0	0,9-9,3	(+) Inclusion de toutes les naissances.  (-) Faible taille d'échantillon. Le groupe comparateur pourrait inclure des MC mineurs. Absence d'ajustement pour l'infertilité.
						CC vs. CS	5/11 (45,5%)	89/753 (11,8%)	<b>3,8</b>	<b>1,1-12,3</b>	
Reefhuis, J. et coll. 2011 [366]	EU (NBDPS) 1997-2005	Cas-Témoin	6500 naissances vivantes	L'âge maternel, l'éthnicité, parité, fausses-couches précédentes, éducation maternelle, tabagisme péri- conceptuel,	Anencéphalie 'Anencephaly'	CC <sup>c</sup> vs. CS	9/440 (2,0%)	320/23 667 (1,3%)	<b>2,3</b>	<b>1,1-4,7</b>	(+) Taille d'échantillon  (-) Inclusion des naissances vivantes uniquement. Possibilité de présence de cas de
					Spina bifida	CC <sup>c</sup> vs. CS	9/440 (2,0%)	679/23 667 (2,9%)	0,8	0,4-1,8	
					Encéphalocèle 'Encephalocele'	CC <sup>c</sup> vs. CS	4/440 (0,9%)	129/23 667 (0,5%)	2,7	0,9-7,6	
					DandyWalker malformation	CC <sup>c</sup> vs. CS	5/440 (1,1%)	92/23 667 (0,4%)	<b>4,4</b>	<b>1,7-11,6</b>	

				consommation d'alcool péri-conceptuel, obésité et l'utilisation péri-conceptuel d'acide folique	Hydrocéphalie 'Hydrocephaly'	CC <sup>c</sup> vs. CS	5/440 (1,1%)	285/23 (1,2%)	667	1,1	0,4-2,8	MC mineures dans le groupe contrôle. Possibilité d'inclusion des utilisatrices d'IUI dans le groupe de SO. Absence d'ajustement pour la pluralité. Absence d'ajustement pour l'infertilité.
					Cataracte 'Cataract'	CC <sup>c</sup> vs. CS	5/440 (1,1%)	203/23 (0,8%)	667	1,3	0,5-3,4	
					Anotia/microtia	CC <sup>c</sup> vs. CS	7/440 (1,6%)	376/23 (1,6%)	667	<b>2,1</b>	<b>1,0-4,7</b>	
					Heterotaxia with heart defects	CC <sup>c</sup> vs. CS	4/440 (0,9%)	189/23 (0,8%)	667	2,2	0,8-6,1	
					Malformations cardiaques conotruncales 'Conotruncal heart defects'	CC <sup>c</sup> vs. CS	16/440 (3,6%)	1395/23 (5,9%)	667	0,7	0,4-1,2	
					AVSD	CC <sup>c</sup> vs. CS	3/440 (0,7%)	167/23 (0,7%)	667	1,1	0,3-3,5	
					Malformations cardiaques septales 'Septal heart defects'	CC <sup>c</sup> vs. CS	74/440 (16,8%)	3246/23 (13,7%)	667	<b>1,6</b>	<b>1,1-2,2</b>	
					Malformations cardiaques du canal de sortie droit 'Right outflow tract heart defects'	CC <sup>c</sup> vs. CS	18/440 (4,1%)	1109/23 (4,7%)	667	1,0	0,6-1,7	
					Malformations cardiaques du canal de sortie gauche 'Left outflow tract heart defects'	CC <sup>c</sup> vs. CS	33/440 (7,5%)	1111/23 (4,7%)	667	<b>1,6</b>	<b>1,0-2,4</b>	
					Atrésie choanale 'Choanal atresia'	CC <sup>c</sup> vs. CS	4/440 (0,9%)	78/23 (0,3%)	667	2,7	0,9-7,8	
					Malformations Fente labiale et / ou fente palatine 'Cleft lip and/or cleft palate'	CC <sup>c</sup> vs. CS	26/440 (5,9%)	1672/23 (7,1%)	667	1,1	0,7-1,8	
					Fente palatine 'Cleft palate'	CC vs. CS	10/440 (2,3%)	873/23 (3,7%)	667	0,8	0,4-1,5	
					Atrésie œsophagienne	CC <sup>c</sup> vs. CS	16/440 (3,6%)	373/23 (1,6%)	667	<b>2,3</b>	<b>1,3-4,0</b>	

					'Esophageal atresia'							
					Petite atrésie intestinale 'Small intestinal atresia'	CC <sup>c</sup> vs. CS	7/440 (0,9%)	253/23 (1.1%)	667	1,4	0,5-3,8	
					Atrésie anorectale 'Anorectal atresia'	CC <sup>c</sup> vs. CS	10/440 (2,3%)	582/23 (2,4%)	667	1,2	0,6-2,3	
					Atrésie biliaire 'Biliary atresia'	CC <sup>c</sup> vs. CS	3/440 (0,7%)	102/23 (0,4%)	667	1,4	0,3-5,8	
					Hypospadias, 2nd or 3rd degree	CC <sup>c</sup> vs. CS	36/440 (8,2%)	1177/23 (5,0%)	667	1,5	0,9-2,3	
					Exstrophie cloacale 'Cloacal exstrophy'	CC <sup>c</sup> vs. CS	3/440 (0,7%)	49/23 (0,2%)	667	<b>5,4</b>	<b>1,6-19,3</b>	
					Déficiences transversales des membres 'Transverse limb deficiencies'	CC <sup>c</sup> vs. CS	10/440 (2,3%)	392/23 (1,6%)	667	1,8	0,9-3,6	
					Craniosynostose 'Craniosynostosis'	CC <sup>c</sup> vs. CS	30/440 (6,8%)	734/23 (3,1%)	667	<b>1,9</b>	<b>1,2-3,0</b>	
					Hernie diaphragmatique 'Diaphragmatic hernia'	CC <sup>c</sup> vs. CS	9/440 (2,0%)	479/23 (2,0%)	667	1,2	0,6-2,4	
					Omphalocèle 'Omphalocele'	CC <sup>c</sup> vs. CS	9/440 (2,0%)	245/23 (1,0%)	667	<b>2,2</b>	<b>1,1-4,5</b>	
					Amniotic band sequence and limb body wall complex †	CC <sup>c</sup> vs. CS	3/440 (0,7%)	197/23 (0,1%)	667	1,4	0,4-4,6	
Shaw, G M. et coll. 1995 [364]	EU (California) 1989-1991	Cas-Témoin	1224 grossesses singletons	Brute	Anomalies du tube neural 'NTD'	CC vs. No CC	6/538 (1.1%)	4/539 (0.7%)		1,5	0,43-6,1	(-) Groupe des non exposés non décrit. Absence d'ajustement pour la confusion. Un seul type de MC étudié. Faible taille d'échantillon.

												Inclusion de tous les types de naissances dans le groupe des cas et seulement les naissances dans le groupe des contrôles. Absence d'ajustement pour l'infertilité.
Zhu, JL et coll. 2006 [348]	Danemark 1997-2003	Cohorte	51 980 naissances vivantes de singletons	L'âge maternel a la conception, IMC avant la grossesse, tabagisme, consommation d'alcool, consommation de caféine, statut occupationnel	Tout type de MCM	SO vs. CS	71/1083 (6,6%)	2564/50 897 (5,0%)	1,31	1,03-1,66	(+) Taille d'échantillon Diagnostic de MCM confirmé par questionnaire Évaluation de l'effet de l'infertilité sur les MCM. (-) Possibilité de biais de sélection liée au taux de participation (40%) Faible nombre d'enfants avec des malformations spécifiques. Manque de puissance statistique Considération du premier diagnostic de MCM Traitements de RMA et temps jusqu'à la grossesse rapportés par la mère. Absence d'ajustement pour l'infertilité.	
					Nervous system		5/1083 (0,5%)	78/50 897 (0,2%)	2,79	1,13-6,2		
					Eye, ear, face, and neck		6/1083 (0,6%)	180/50 897 (0,4%)	1,51	0,67-3,42		
					Circulatory system		10/1083 (0,9%)	494/50 897 (1,0%)	0,95	0,51-1,78		
					Respiratory system		4/1083 (0,4%)	92/50 897 (0,2%)	1,88	0,69-5,13		
					Fente labiale et / ou fente palatine 'Cleft lip and/or cleft palate'		2/1083 (0,2%)	117/50 897 (0,2%)	0,77	0,19-3,13		
					Digestive system		6/1083 (0,6%)	187/50 897 (0,4%)	1,48	0,65-3,33		
					Genital organs		5/1083 (0,5%)	172/50 897 (0,3%)	1,35	0,55-3,28		
					Urinary system		6/1083 (0,6%)	175/50 897 (0,3%)	1,61	0,71-3,65		
					Musculoskeletal system		29/1083 (2,7%)	1142/50 897 (2,2%)	1,21	0,84-1,76		
					Other malformations		8/1083 (0,7%)	199/50 897 (0,4%)	1,87	0,92-3,80		
					Chromosomal		4/1083 (0,4%)	98/50 897 (0,2%)	1,90	0,70-5,19		
Insémination intra-utérine (IIU)												
Gutarra-Vilchez R et coll. 2014 [68]	Barcelone (REDCB) 1992-2007	Cas-Témoin	4627 Naissances et terminaisons de grossesses	L'âge maternel, parité, diabète mellitus préexistant, obésité, infection au	Tout type de MCM	IIU vs. CS	24/ 1327 <sup>d</sup> (1,8)	34/2 722 <sup>e</sup> (1,3)	1,2	0,6-2,2	(+) Inclusion de toutes les naissances. Malformations spécifiques Ajustement pour la confusion.	
					Malformations du système nerveux central 'Central nervous system'		4/38 <sup>d</sup> (10,5)	176/2777 <sup>e</sup> (6,3%)	1,64	0,47-5,68		



				toxoplasmoses/ru béole /cytomégalovirus durant la grossesse, genre fœtal	Malformations de la tête, des oreilles, du visage et du cou 'Head-face-neck-eye'		2/36 <sup>d</sup> (5,6)	157/2758 <sup>e</sup> (5,7%)	0,75	0,17-3,36	(-) Biais de sélection potentiel lié à un plus faible taux de participation chez les cas par rapport aux témoins Diagnostic de MCM dans les cinq jours après la naissance Utilisation des SO seuls non clairement définie. Aucun ajustement ni analyse de sous-groupe selon la pluralité. Absence d'ajustement pour l'infertilité.
					Malformations cardiovasculaires 'Cardiovascular'		5/39 <sup>d</sup> (12,8)	310/2911 <sup>e</sup> (10,6%)	0,68	0,23-2,04	
					Malformations du système respiratoire 'Respiratory'		2/36 <sup>d</sup> (5,6)	70/2671 <sup>e</sup> (2,6%)	1,39	0,28-6,94	
					Malformations du système digestif et de la paroi abdominale 'Digestive and abdominal wall'		2/36 <sup>d</sup> (5,6)	151/2752 <sup>e</sup> (5,5%)	0,82	0,18-3,81	
					Malformations du système urogénital 'Genitourinary'		11/45 <sup>d</sup> (24,4)	416/3017 <sup>e</sup> (13,8%)	1,35	0,60-3,04	
					Malformations du système squelettique 'Skeletal'		3/37 <sup>d</sup> (8,1)	244/2845 <sup>e</sup> (8,6%)	0,86	0,25-3,00	
					Autres		7/41 <sup>d</sup> (17,1)	277/2878 <sup>e</sup> (9,6%)	1,41	0,56-3,54	
Olson, C K. et coll. 2005 [207]	EU (Iowa) 1989-2002	Cohorte	8765 naissances	Appariés pour le pays de résidence, l'âge maternel, l'année de naissance et l'ethnicité. Ajustés pour la pluralité et la parité	Tout type de MCM	IIU±SO vs. CS	17/343 (5,0%)	369/8422 (4,4%)	1,11	0,67-1,84	(+) Taille d'échantillon Inclusion de toutes les naissances Sous analyse chez les singletons  (-) Le group FIV inclut d'autres procédures tel que l'IICS et Pas d'analyse de malformations spécifiques. Absence

												d'ajustement pour l'infertilité.
Poon, W B. et coll. 2013 [62]	Singapore 2001-2012	Cohorte	16 385 Naissances vivantes	Brute	Tout type de MCM	IIU ± CC vs. CS	2/50 (4,0%)	405/16 335 (2,5%)	1,63	0,39-6,76		(+) Taille d'échantillon (-) Inclusion des naissances vivantes seulement. Absence d'ajustement. Malformations spécifiques non étudiées. Absence d'ajustement pour l'infertilité.
Reefhuis, J. et coll. 2003 [91]	EU (California, Georgia, Iowa) 1997-1993	Cas-Témoin	876 naissances	Brute	Craniosynostose 'Craniosynostosis'	IIU± SO vs. CS	3/6 (50,0%)	89/753 (11,8%)	4,2	0,8-19,4		(+) Inclusion de toutes les naissances. (-) Faible taille d'échantillon. Le groupe comparateur pourrait inclure des MC mineurs. Absence d'ajustement pour l'infertilité.
Sagot, P. et coll. 2012 [372]	France (Burgundy) 2000-2009	Cohorte	4489 naissances singletons	Appariés pour la pluralité, l'âge maternel, et l'année de conception.  Ajustés pour le diabète préexistant et le diabète gestationnel	Tout type de MCM	IIU±SO vs. CS	16/445 (3,6%)	85/4044 (2,1%)	2,0	1,0-3,8		(+) Taille d'échantillon Analyses stratifiées selon la multiplicité Risque par système d'organe Données sur les TRA provenant de la base de données incluant toutes les femmes ayant utilisées des TRA. Inclusion de toutes les naissances. Confirmation des diagnostics de MCM dans la première année de naissance.  (-) Manque de puissance pour
					Malformations du système nerveux 'Nervous System'		0/445 (0,0%)	7/4044 (0,2%)	NE	NE		
					Malformations des yeux, des oreilles, du visage et du cou 'Eye, ear, face and neck'		1/445 (0,2%)	5/4044 (0,1%)	1,8	0.1-16,0		
					Système circulatoire 'Circulatory system'		5/445 (1,1%)	15/4044 (0,4%)	<b>3,1</b>	<b>1,1-8,6</b>		
					Système respiratoire 'Respiratory system'		0/445 (0,0%)	1/4044 (0,02%)	NE	NE		

					Des lèvres avec ou sans la fente palatine 'Cleft lip/palate'		0/445 (0,0%)	4/4044 (0,1%)	NE	NE	mesurer les risques de MCM spécifiques. Le groupe non exposé pouvait inclure des utilisatrices de SO seuls. Manque d'ajustement pour plusieurs facteurs de confusions. Les femmes sont incluses dans le programme de PMA si elles arrêtaient la consommation d'alcool et de tabac et sont surveiller pour leurs IMC ce qui crée une différence significative avec les femmes non exposées à la PMA. Sélection de la cohorte non décrite. Absence d'ajustement pour l'infertilité.
					Système digestif 'Digestive system'		0/445 (0,0%)	4/4044 (0,1%)	NE	NE	
					Organes génitaux 'Genital organs'		2/445 (0,4%)	7/4044 (0,2%)	3,0	0,3-16,8	
					Système urinaire 'Urinary system'		3/445 (0,7%)	13/4044 (0,3%)	2,6	0,5-9,8	
					Système musculosquelettique 'Musculoskeletal system'		8/445 (1,8%)	29/4044 (0,7%)	2,6	1,0-5,9	
					Malformations chromosomiques 'Chromosomal abnormalities'		0/445 (0,0%)	6/4044 (0,1%)	NE	NE	
		1846 naissances jumelles	Appariés pour la pluralité, l'âge maternel, et l'année de conception.		Tout type de MCM	IIU±SO vs. CS	5/190 (2,6%)	39/1656 (2,4%)	1,1	0,3-3,5	
			Ajustés pour le diabète préexistant et le diabète gestationnel		Malformations du système nerveux 'Nervous System'		0/190 (0,0%)	1/1656 (0,1%)	NE	NE	
					Malformations des yeux, des oreilles, du visage et du cou 'Eye, ear, face and neck'		0/190 (0,0%)	1/1656 (0,1%)	NE	NE	
					Système circulatoire 'Circulatory system'		0/190 (0,0%)	11/1656 (0,7%)	NE	NE	
					Système respiratoire 'Respiratory system'		0/190 (0,0%)	0/1656 (0,0%)	NE	NE	
					Fente labiale et / ou fente palatine		0/190 (0,0%)	4/1656 (0,2%)	NE	NE	

					'Cleft lip and/or cleft palate'						
					Système digestif 'Digestive system'		0/190 (0,0%)	0/1656 (0,0%)	NE	NE	
					Organes génitaux 'Genital organs'		2/190 (1,0%)	7/1656 (0,4%)	2,6	0,3-1,9	
					Système urinaire 'Urinary system'		1/190 (0,5%)	5/1656 (0,3%)	1,6	0,1-14,7	
					Système musculosquelettique 'Musculoskeletal system'		2/190 (1,0%)	11/1656 (0,7%)	1,6	0,2-7,4	
					Malformations chromosomiques 'Chromosomal abnormalities'		0/190 (0,0%)	0/1656 (0,0%)	NE	NE	
Zhu, JL. et coll. 2006 [348]	Danemark 1997-2003	Cohorte	52 228 naissances vivantes de singletons	L'âge maternel a la conception, l'IMC avant la grossesse, tabagisme, consommation d'alcool, consommation de café, et statut occupationnel	Tout type de MCM	IIU±SO vs. CS	86/1331 (6,5%)	2564/50 897 (5,0%)	<b>1,33</b>	<b>1,07-1,65</b>	(+) Taille d'échantillon
					Malformations du système nerveux 'Nervous System'		3/1331 (0,2%)	78/50 897 (0,2%)	1,44	0,45-4,59	Diagnostic de MCM confirmé par questionnaire
					Malformations des yeux, des oreilles, du visage et du cou 'Eye, ear, face and neck'		4/1331 (0,3%)	180/50 897 (0,4%)	0,87	0,32-2,35	Évaluation de l'effet de l'infertilité sur les MCM.
					Système circulatoire 'Circulatory system'		20/1331 (1,5%)	494/50 897 (1,0%)	<b>1,60</b>	<b>1,02-2,51</b>	(-) Possibilité de biais de sélection liée au taux de participation (40%)
					Système respiratoire 'Respiratory system'		5/1331 (0,4%)	92/50 897 (0,2%)	1,91	0,77-4,72	Faible nombre d'enfants avec des malformations spécifiques/ manque de puissance statistique
					Fente labiale et / ou fente palatine 'Cleft lip and/or cleft palate'		0/1331 (0,0%)	117/50 897 (0,2%)	NE	NE	Considération du premier diagnostic de MCM
											Traitements de RMA et temps jusqu'à la grossesse rapportés

					Système digestif 'Digestive system'		6/1331 (0,5%)	187/50 897 (0,4%)	1,24	0,55-2,80	par la mère. Absence d'ajustement pour l'infertilité.
					Organes génitaux 'Genital organs'		9/1331 (0,7%)	172/50 897 (0,3%)	<b>2,07</b>	<b>1,05-4,06</b>	
					Système urinaire 'Urinary system'		6/1331 (0,5%)	175/50 897 (0,3%)	1,25	0,55-2,82	
					Système musculosquelettique 'Musculoskeletal system'		43/1331 (3,2%)	1142/50 897 (2,2)	<b>1,52</b>	<b>1,12-2,07</b>	
					Autres 'Other malformations'		7/1331 (0,5%)	199/50 897 (0,4)	1,35	0,63-2,88	
					Malformations chromosomiques 'Chromosomal abnormalities'		1/1331 (0,1%)	98/50 897 (0,2)	0,35	0,05-2,52	
<b>Techniques de procréation assistée (TRA)</b>											
Arendt et coll. 2018 [383]	Denmark Danish National Birth Cohort and the Aarhus Birth Cohort	Cohorte	80 220 garçons singleton vivants	L'âge maternel à la conception, l'IMC avant la grossesse, tabagisme, l'éducation maternelle, parité, année de naissance, cohorte de naissance	L'hypospadias  Cryptorchidie	TRA vs. CS	50/4573 (1.10%)	234/43 239 (0,54%)	<b>1,71</b>	<b>1,24-3,36</b>	(+) Taille d'échantillon Diagnostic de MCM validé Évaluation de l'effet de l'infertilité sur les MCM. Ajustement pour le TTP (-) inclue uniquement les naissances vivantes. Possibilité de conception suite à l'utilisation de l'IIU dans les groupes de TRA Données sur les traitements et le TTP auto-rapporté
Henningsen , AA-K et coll. 2018 [384]	Nordic population-based cohort Denmark,	Cohorte	412 092 singleton vivants	L'âge maternel à la conception, parité, année de naissance, pays de	Tout type de MCM Malformations du système nerveux	FIV/IICS vs. CS	2100/61 281 (3.43%)	10 223/350 811 (2.91%)	<b>1,14</b>	<b>1,08-1,20</b>	(+) Taille d'échantillon (-) utilisation de différents systèmes
							71/61 281 (0.12%)	289/350 811 (0.08%)	<b>1,39</b>	<b>1,04-1,85</b>	

Finland, Norway and Sweden				naissance, sexe de l'enfant	Malformations des yeux	FIV/IICS vs. CS	60/61 (0.10%)	281	251/350 (0.07%)	811	<b>1.54</b>	<b>1.12–2.10</b>	de classification de MCM, inclue uniquement les naissances vivantes, confusion résiduelle par l'indication	
					Malformations des oreilles, du visage et du cou		169/61 (0.28%)	281	819/350 (0.23%)	811	<b>1.22</b>	<b>1.02–1.47</b>		
					Malformations du cœur		384/61 (0.63%)	281	1742/350 (0.50%)	811	<b>1.18</b>	<b>1.05–1.33</b>		
					Malformations du système respiratoire		31/61 (0.05%)	281	243/350 (0.07%)	811	0.68	0.45–1.01		
					Malformations du système oro-facial		81/61 (0.13%)	281	419/350 (0.12%)	811	1.03	0.79–1.34		
					Malformations du système gastro-intestinal		174/61 (0.28%)	281	756/350 (0.22%)	811	<b>1.29</b>	<b>1.07–1.54</b>		
					Malformations du mur abdominal		7/61 (0.01%)	281	92/350 (0.03%)	811	0.63	0.28–1.41		
					Malformations du système urinaire		150/61 (0.24%)	281	612/350 (0.17%)	811	<b>1.35</b>	<b>1.11–1.64</b>		
					Malformations du système génital		176/61 (0.29%)	281	847/350 (0.24%)	811	1.09	0.91–1.30		
					Malformations du système musculosqueletti que		797/61 (1.30%)	281	4153/350 (1.18%)	811	<b>1.11</b>	<b>1.03–1.20</b>		
					160 661 naissances gémeillaires vivantes		L'âge maternel a la conception, parité, année de naissance, pays de naissance, sexe de l'enfant	Tout type de MCM	1528/28 (5.28%)	920	5822/ 131 741 (4.42%)	0.95		0.88–1.01
								Malformations du système nerveux	93/28 (0.32%)	920	317/ 131 741 (0.24%)	1.13		0.86–1.48
								Malformations des yeux	58/28 (0.20%)	920	207/ 131 741 (0.16%)	1.13		0.80–1.60
								Malformations des oreilles, du visage et du cou	108/28 (0.37%)	920	371/ 131 741 (0.28%)	<b>1.30</b>		<b>1.02–1.65</b>
								Malformations du cœur	348/28 (1.20%)	920	1545/ 131 741 (1.17%)	0.83		0.73–0.95
								Malformations du système respiratoire	63/28 (0.22%)	920	222/ 131 741 (0.17%)	1.19		0.87–1.62

					Malformations du système oro-facial		41/28 (0.14%)	920	238/ 131 741 (0.18%)	0.72	0.51-1.03	
					Malformations du système gastro-intestinal		163/28 (0.56%)	920	691/ 131 741 (0.52%)	0.87	0.72-1.06	
					Malformations du mur abdominal		5/28 (0.02%)	920	62/ 131 741 (0.05%)	0.34	0.13-0.95	
					Malformations du système urinaire		115/28 (0.40%)	920	504/ 131 741 (0.38%)	0.92	0.73-1.16	
					Malformations du système génital		131/28 (0.45%)	920	456/ 131 741 (0.35%)	1.03	0.82-1.28	
					Malformations du système musculosquelettique		403/28 (1.39%)	920	1209/ 131 741 (0.92%)	0.91	0.81-1.02	
Boulet SL et coll., 2016	Florida, Massachusetts, Michigan 2000-2010	Cohorte	4 454 755 enfants singletons nées vivants	L'âge maternel, ethnicité, éducation, parité, tabagisme durant la grossesse, diabètes (chronique ou gestationnel), hypertension (chronique ou gestationnel), l'état de résidence, année de naissance, consommation d'alcool, consommation de café, et statut occupationnel	Tout type de MCM	TRA vs. Non-TRA	218/33 (0,6%)	601	21 251/4 421 154 (0,55%)	<b>1,39</b>	<b>1,21-1,59</b>	(+) Taille d'échantillon
					Transposition de grands navires 'Transposition of great vessels'		25/33 (0,07%)	601	2017/4 421 154 (0,04%)	<b>1,63</b>	<b>1,08-2,46</b>	Données précises sur les TRA Diagnostic de MCM confirmé par d'autres études
					Tétralogie de Fallot 'Tetralogy of Fallot'		25/33 (0,07%)	601	2061/4 421 154 (0,05%)	1,47	0,98-2,20	Et sur la première année de vie MC spécifiques
					Défaut septal auriculo-ventriculaire 'Atrioventricular septal defect'		26/33 (0,08%)	601	2007/4 421 154 (0,04%)	1,10	0,74-1,63	(-)
					Fente palatine uniquement 'Cleft palate only'		26/33 (0,08%)	601	2497/4 421 154 (0,06%)	1,35	0,91-2,00	Groupe non-TRA pourrait inclure les stimulants ovariens et les IIU
					Fente labiale et / ou fente palatine 'Cleft lip and/or cleft palate'		28/33 (0,08%)	601	3579/4 421 154 (0,08%)	1,16	0,80-1,69	Groupe TRA non clairement définie
					Fistule trachéo-œsophagienne / atrésie œsophagienne 'Tracheoesophag		21/33 (0,06%)	601	1028/4 421 154 (0,02%)	<b>1,90</b>	<b>1,23-2,94</b>	Faible nombre de cas dans plusieurs types de MC
												Exclusion de mort naissances et des avortements

					œsophageal fistula/esophageal atresia'							
			163 321 enfants vivants de naissance multiple		Atrésie / sténose intestinale rectale et de grande taille 'Rectal and large intestinal atresia/ stenosis'		25/33 (0,07%)	601	1823/4 421 154 (0,04%)	1,88	1,26-,82	
					Tout type de MCM	TRA vs. Non- TRA	171/31 (0,5%)	260	785/132 061(0,6%)	1,05	0,87-1,27	
					Tétralogie de Fallot 'Tetralogy of Fallot'		20/31 (0,06%)	260	104/132 061(0,08%)	0,89	0,51-1,55	
					Fistule trachéo- œsophagienne / atrésie œsophagienne 'Tracheoesophag eal fistula/esophagea l atresia'		20/31 (0,06%)	260	65/132 061(0,05%)	1,42	0,82-2,48	
					Atrésie / sténose intestinale rectale et de grande taille 'Rectal and large intestinal atresia/ stenosis'		27/31 (0,09%)	260	70/132 061(0,05%)	<b>2,39</b>	<b>1,38-4,12</b>	
Mozafari Kermani, R. et coll. 2018 [379]	Téhéran 2012-2014	Cohorte	820 enfants singletons vivants	L'âge maternel, type d'accouchement, genre, historique d'avortement, historique de mortinaissances	Tout type de MCM	TRA vs. CS	14/168 (8,3%)		29/652 (4,4%)	<b>1,89</b>	<b>1,01-3,66</b>	(+) Exclusion des utilisatrices de tout type de médicament durant la grossesse.  (-) Inclusion d'un seul type de naissance. Sélection des sujets à l'étude non décrite, potentiel biais de sélection. Faible taille d'échantillon Pas d'analyse selon des groupes spécifiques de MCM.



											Exclusions des mortinaissances et des avortements. Sources et données sur les TRA et les MCM non clairement décrites. Manque d'ajustement pour des facteurs de confusion importants comme l'obésité et l'infertilité. Faible puissance statistique pour mesurer le risque de MCM. Peu d'information sur le groupe contrôle.
Shamshirsa z, A. A et coll. 2017 [381]	EU 2011-2014	Cohorte	14 242 267 Naissances vivantes	L'âge maternel, IMC, l'ethnicité, Statut marital, éducation, tabagisme, diabète et hypertension gestationnels, pluralité, poids à la naissance	Cyanotique congénital maladies cardiaques (CCHD) 'Cyanotic congenital heart diseases (CCHDs)'	TRA vs. CS	393/ 101 494 (0,39)	749/14 020 749 (0,08)	<b>2,4</b>	<b>2,1- 2,7</b>	(+) Taille d'échantillon. Inclusion de toutes les naissances dans le pays. Diagnostics de CCHD validés.  (-) Absence d'ajustement pour l'infertilité et le type de naissance. Possibilité d'information sous-rapportée. Non inclusion des mortinaissances et des arrêts de grossesses. Groupe non-TRA inclut SO et IIU.
Liberman, RF. et coll. 2017 [353]	EU (Massachusetts) 2004-2010	Cohorte	442 883 naissances singletons	L'âge maternel	Tout type de MCM	TRA vs. CS	NE (1,740)	NE (1,370)	<b>1,3</b>	<b>1,1-1,5</b>	Taille d'échantillon Analyses stratifiées selon la pluralité.
					Système cardiaque 'Cardiac defects'		NE (0,547)	NE (0,376)	1,4	1,0-1,8	

					Arc conotruncal / aortique 'Conotruncal/aortic arch'	NE (0,127)	NE (0,064)	<b>2,0</b>	<b>1,1-3,5</b>	Analyse selon des groupes spécifiques de MCM. Analyses de l'effet de médiation par les naissances multiples. Inclusion de toutes les naissances. Données sur les TRA et les MCM provenant de base de données.  (-) Manque d'ajustement pour des facteurs de confusion importants comme l'obésité. Groupe TRA non clairement décrit. Manque de puissance statistique pour mesurer le risque de MCM spécifiques. Avortement non inclus. Le groupe contrôle (fertile) pourrait inclure des grossesses conçues avec des SO ou de l'IIU, des personnes sous-fertiles ayant conçus sans PMA, ou TRA sans diagnostic de l'infertilité.
					Tétralogie de Fallot 'Tetralogy of Fallot'	NE (0,088)	NE (0,028)	<b>3,3</b>	<b>1,6-6,6</b>	
					Obstruction du côté gauche 'Left-sided obstruction'	NE	NE (0,061)	NE	NE	
					Obstruction du côté droite 'Right-sided obstruction'	NE (0,088)	NE (0,067)	1,2	0,6-2,4	
					Sténose valvulaire pulmonaire 'Pulmonary valve stenosis'	NE (0,078)	NE (0,054)	1,3	0,6-2,6	
					Malformations cardiaques septales 'Septal heart defects'	NE (0,274)	NE (0,198)	1,3	0,9-1,9	
					Défaut septal auriculaire 'Atrial septal defect'	NE (0,166)	NE (0,136)	1,2	0,7-1,9	
					Défaut septal ventriculaire 'Ventricular septal defect'	NE (0,137)	NE (0,077)	<b>1,7</b>	<b>1,0-2,9</b>	
					Anomalie non cardiaque 'Non-cardiac defect'	NE (1,300)	NE (0,1082)	1,2	1,0-1,5	
					Système nerveux central 'Central nervous system'	NE (0,078)	NE (0,118)	0,7	0,3-1,4	
					Malformations du système respiratoire 'Respiratory defects'	NE (0,059)	NE (0,033)	1,7	0,8-4,0	

					Malformations oro-faciales ‘Orofacial’		NE (0,189)	NE (0,156)	1,2	0,8-1,9
					Fente labiale et / ou fente palatine ‘Cleft lip with/without cleft palate’		NE (0,088)	NE (0,069)	1,3	0,7-2,5
					Malformations gastro-intestinales ‘Gastrointestinal’		NE (0,196)	NE (0,138)	1,4	0,9-2,2
					Malformations du système urogénital ‘Genitourinary’		NE (0,401)	NE (0,325)	1,2	0,8-1,6
					Hypospadias, 2nd or 3rd degree		NE (0,381)	NE (0,233)	1,5	1,0-2,4
					Anomalie génito-urinaire obstructive ‘Obstructive genitourinary defect’		NE (0,127)	NE (0,119)	1,0	0,6-1,8
					Musculosquelettique ‘Musculoskeletal’		NE (0,430)	NE (0,407)	1,2	0,8-1,6
					Pied bot ‘Club foot’		NE (0,098)	NE (0,114)	1,0	0,5-1,8
					Craniosynostose ‘Craniosynostosis’		NE (0,088)	NE (0,040)	2,1	1,0-4,1
					Polydactylie / Syndactylie ‘Polydactyly/Syndactyly’		NE (0,088)	NE (0,129)	0,7	0,4-1,4
			20 026 naissances multiple	L’âge maternel	Tout type de MCM		NE (2,329)	NE (2,052)	1,2	1,0-1,4
					Système cardiaque ‘Cardiac defects’		NE (0,763)	NE (0,748)	1,0	0,7-1,5

					Arc conotruncal / aortique 'Conotruncal/aortic arch'	NE (0,132)	NE (0,121)	1,0	0,4-2,4	
					Tétralogie de Fallot 'Tetralogy of Fallot'	NE (0,105)	NE (0,080)	1,1	0,4-3,0	
					Obstruction du côté gauche 'Left-sided obstruction'	NE (0,092)	NE (0,089)	1,1	0,4-3,0	
					Obstruction du côté droite 'Right-sided obstruction'	NE (0,105)	NE (0,137)	0,8	0,3-1,9	
					Sténose valvulaire pulmonaire 'Pulmonary valve stenosis'	NE (0,092)	NE (0,113)	0,9	0,4-2,3	
					Malformations cardiaques septales 'Septal heart defects'	NE (0,474)	NE (0,451)	1,1	0,7-1,7	
					Défaut septal auriculaire 'Atrial septal defect'	NE (0,342)	NE (0,274)	1,2	0,7-2,0	
					Défaut septal ventriculaire 'Ventricular septal defect'	NE (0,158)	NE (0,177)	1,1	0,5-2,2	
					Anomalie non cardiaque 'Non-cardiac defect'	NE (1,671)	NE (1,408)	1,2	1,0-1,5	
					Système nerveux central 'Central nervous system'	NE (0,158)	NE (0,193)	1,0	0,5-2,0	
					Malformations du système respiratoire 'Respiratory defects'	NE	NE	NE	NE	

					Malformations oro-faciales ‘Orofacial’		NE (0,158)	NE (0,177)	0,9	0,4-1,8	
					Fente labiale et / ou fente palatine ‘Cleft lip with/without cleft palate’		NE (0,118)	NE (0,105)	1,0	0,4-2,5	
					Malformations gastro-intestinales ‘Gastrointestinal’		NE (0,224)	NE (0,241)	1,0	0,5-1,9	
					Malformations du système urogénital ‘Genitourinary’		NE (0,566)	NE (0,467)	1,2	0,8-1,7	
					Hypospadias, 2nd or 3rd degree		NE (0,560)	NE (0,412)	1,2	0,7-2,2	
					Anomalie génito-urinaire obstructive ‘Obstructive genitourinary defect’		NE (0,197)	NE (0,177)	1,1	0,6-2,2	
					Musculosquelettique ‘Musculoskeletal’		NE (0,697)	NE (0,547)	1,3	0,9-2,0	
					Pied bot ‘Club foot’		NE (0,197)	NE (0,161)	1,3	0,6-2,6	
					Craniosynostose ‘Craniosynostosis’		NE	NE	NE	NE	
					Polydactylie / Syndactylie ‘Polydactyly/Syndactyly’		NE (0,211)	NE (0,129)	1,9	0,9-3,8	
Benedum, CM. et coll. 2016 [370]	Slone Epidemiology Center Birth Defects Study	Cas-Témoin	4 481 naissances et terminaisons de grossesse	Appariés pour l’hôpital de naissance de la mère, centre de l’étude	Anomalies du tube neural ‘NTD’	TRA vs. CS	14/257 (5,4)	186/3886 (4,8)	<b>2,0</b>	<b>1,1-3,6</b>	(+) Étude multicentrique Évaluation de l’effet potentiel de confusion par des variables non

	Boston, Massachusetts ; Philadelphia, Pennsylvania; San Diego County, California; and Toronto, Ontario, Canada 1993-2012										mesurées (analyse de médiation) Inclusion de tous les types de naissances. (-) Potentiel biais de mémoire lié à la dose. Absence d'ajustement pour la pluralité. Manque de puissance statistique dû au faible nombre de cas exposés (n=219). Le groupe TRA inclut des IIU (n=9) Identification des cas de NTD par revue des dossiers clinique six mois après la naissance
Heisey, A. S. et coll. 2015 [374]	EU New York State 1997-2005	Cohorte	1 094 218 Naissances vivantes de singletons	Brute (Potentiels de confusion évalués et non considérés dans l'analyse car ne rencontre pas la définition de confusion considérée dans l'étude)	Tout type de MCM	TRA vs. CS	119/ 4 064 (2,9)	22 255/ 1 090 154 (2,0)	<b>1,43</b>	<b>1,19-1,72</b>	(+) Taille d'échantillon Analyses stratifiées selon la pluralité. Analyse selon les systèmes d'organe. Sources de données validées pour l'exposition et l'issue.  (-) Données sur les facteurs de risque non systématiquement rapportées et sous rapportées. Exclusion des avortements et des mortinaissances. Absence d'ajustement pour les facteurs de confusion malgré des
					Cardiovasculaires 'Cardiovascular'		38/ 4,064 (0,94)	6610/1 090 154 (0,61)	0,89	0,68-1,18	
					'Chromosomique s' Chromosomal		9/ 4064 (0,22)	1810/1 090 154 (0,17)	0,82	0,47-1,41	
					Fente labiale 'Clefts'		6/4064 (0,15)	1615/1 090 154 (0,15)	1,34	0,85-2,10	
					Système nerveux central 'CNS'		6/4064 (0,15)	1475/1 090 154 (0,14)	1,46	0,93-2,30	
					Système digestif 'Digestive'		17/ 4064 (0,42)	3899/1 090 154 (0,36)	0,96	0,68-1,36	
					Oreille 'Ear'		1/ 4064 (0,02)	354/1 090 154 (0,03)	1,28	0,48-3,44	
					Yeux 'Eye'		2/4064 (0,05)	452/1 090 154 (0,04)	<b>1,31</b>	<b>1,07-1,60</b>	
					Urogénital 'Genitourinary'		62/ 4064 (1,5)	8683/1 090 154 (0,80)	1,04	0,69-1,57	
					Integument		0/4064 (0,32)	159/1 090 154 (0,01)	1,33	0,66-2,67	
Musculosquelette	13/4064 (0,07)	2509/1 090 154 (0,23)	0,97	0,31-3,03							

					'Musculoskeletal'							différences visibles entre les groupes.
					Respiratoire 'Respiratory'		3/4064 (0,07)	683/1 090 154 (0,06)	0,89	0,68-1,18		
					Autres 'Other'		3/4064 (0,22)	351/1 090 154 (0,03)	0,82	0,47-1,41		
			31 064 naissances gémellaires et naissances de triplets ou plus		Tout type de MCM	TRA vs. CS	90/2341 (3,8) 26/ 715 (3,8)	814/26 611 (3,1) 52/1397 (3,1)	<b>1,26</b> 0,98	<b>1,01-1,57</b> 0,60-1,58		
Moses, X. J. et coll. 2014 [378]	EU Colorado Birth Certificate Database 2007-2011	Cohorte	344 567 Naissances vivantes	L'âge maternel, pluralité, tabagisme, genre, diabète mellitus préexistant, revenu familial, preeclampsie, diabète gestationnel, prématurité, poids du bébé	Tout type de MCM	FIV±IICS vs. CS	NE	NE	1,01	0,67-1,52	(+) Taille d'échantillon  (-) Absence d'analyse de MC spécifiques. Source de données non validé pour les exposition et l'issue étudiée. Données sur les MCM diagnostiquées avant le congé de l'hôpital. Absence d'avortements et de fausses-couches. Absence d'ajustement pour l'infertilité.	
Gutarra-Vilchez R et coll. 2014 [68]	Barcelone (REDCB) 1992-2007	Cas-Témoin	4627 Naissances	L'âge maternel, parité, diabète mellitus préexistant, obésité, infection au toxoplasmoses/ru béole /cytomégalo virus durant la grossesse, et genre foetal	Tout type de MCM Système nerveux central 'Central nervous system' Tete, visage, yeux 'Head-face-neck-eye' Cardiovasculaires 'Cardiovascular' Respiratoire 'Respiratory'	FIV/IICS vs. CS	77/ 1327 <sup>d</sup> (5,8) 11/66 <sup>d</sup> (16,7) 7/62 <sup>d</sup> (11,3) 28/83 <sup>d</sup> (33,7) 9/64 <sup>d</sup> (14,1)	55/2 722 <sup>e</sup> (2,1) 176/2777 <sup>e</sup> (6,3%) 157/2758 <sup>e</sup> (5,7%) 310/2911 <sup>e</sup> (10,6%) 70/2671 <sup>e</sup> (2,6%)	<b>2,7</b> <b>3,58</b> 1,95 <b>2,83</b> <b>5,93</b>	<b>1,8-4,1</b> <b>1,65-7,77</b> 0,81-4,66 <b>1,57-5,08</b> <b>2,36-14,88</b>	(+) Inclusion de toutes les naissances Malformations spécifiques Ajustement pour la confusion  (-) Biais de sélection potentiel lié à un plus faible taux de participation chez les cas par rapport aux	

					Système digestif et de la paroi abdominale 'Digestive and abdominal wall'		10/65 <sup>d</sup> (15,4)	151/2752 <sup>e</sup> (5,5%)	<b>2,94</b>	<b>1,33-6,50</b>	témoins. Pas d'ajustement pour la pluralité. Diagnostic de MCM dans les cinq jours après la naissance. Utilisation des SO seuls non clairement définie
					Urogénital 'Genitourinary'		25/80 <sup>d</sup> (31,3)	416/3017 <sup>e</sup> (13,8%)	<b>2,78</b>	<b>1,55-5,00</b>	
					Musculosquelettique 'Skeletal'		22/77 <sup>d</sup> (28,6)	244/2845 <sup>e</sup> (8,6%)	<b>4,21</b>	<b>2,31-7,67</b>	
					Autres		19/74 <sup>d</sup> (25,7)	277/2878 <sup>e</sup> (9,6%)	<b>2,66</b>	<b>1,40-5,03</b>	
Kelley-Quon, L. et coll. 2013 [376]	USA (California) 2006-2007	Cohorte	50 820 enfants	Appariement exact pour L'âge maternel, la parité, le genre.  Appariement par score de propension utilisant l'âge maternel, la race, la pluralité, année de naissance.  Ajustés pour pour l'âge maternel, année de naissance, race, parité, genre, pluralité	Tout type de MCM	FIV± IICS ou ZIFT vs. CS	432/4795 (9,0)	3031/46 025 (6.6)	<b>1.25</b>	<b>1.12-1.39</b>	(+) Taille d'échantillon. Sous analyse selon la pluralité. Analyse de malformations spécifiques. Recrutement sur une année pour éviter les différences liées au changement de la pratique médicale et modalités des diagnostics.  (-) Type de naissances incluses non décrits. Manque de puissance pour certains types de MCM.
							30/4795 (0,6)	243/46 025 (0.5)	0.98	0.67-1.43	
							16/4795 (0,3)	75/46 025 (0.2)	<b>1.81</b>	<b>1.04-3.16</b>	
							47/4795 (1,0)	323/46 025 (0.7)	1.37	1.00-1.86	
							228/4795 (4,8)	1357/46 025 (3.0)	<b>1.41</b>	<b>1.22-1.64</b>	
							31/4795 (0,7)	223/46 025 (0.5)	1.25	0.86-1.82	
							45/4795 (0,9)	351/46 025 (0.8)	1.12	0.82-1.54	
							70/4795 (1,5)	457/46 025 (1.0)	<b>1.40</b>	<b>1.09-1.82</b>	
							53/4795 (1,1)	417/46 025 (0.9)	1.12	0.84-1.50	
							<10/4795 (<0.2)	238/46 025 (0.5)	0.31	0.15-0.63	
Olson, C K. et coll. 2005 [207]	EU (Iowa) 1989-2002	Cohorte	8765 naissances	Appariés pour le pays de résidence, l'âge maternel, l'année de naissance et la race. Ajustés pour la pluralité et la parité	Tout type de MCM	FIV± IICS ou ZIFT vs. CS	90/1462 (6,2%)	369/8422 (4,4%)	1,30	1,00-1,67	(+) Taille d'échantillon Inclusion de toutes les naissances Sous analyse chez les singletons  (-) Pas d'analyse de malformations spécifiques
Zhu, JL et coll. 2006	Danemark 1997-2003	Cohorte		L'âge maternel a la conception,	Système nerveux 'Nervous system'	FIV± IICS ou SO vs. CS	98/1483 (6,6)	2564/50 897 (5,0%)	<b>1,41</b>	<b>1,15-1,73</b>	(+) Taille d'échantillon



[348]			51 980 singletons vivants	IMC avant la grossesse, tabagisme, consommation d'alcool, consommation de caféine, et statut occupationnel	Yeux, des oreilles, du visage et du cou Eye, ear, face and neck		6/1483 (0,4)	78/50 897 (0,2%)	<b>2,48</b>	<b>1,05-5,85</b>	Diagnostic de MCM confirmé par questionnaire Évaluation de l'effet de l'infertilité sur les MCM  (-) Possibilité de biais de sélection liée au taux de participation (40%) Faible nombre d'enfants avec des malformations spécifiques/ manque de puissance statistique. Exclusion des avortements et des mortinaissances. Considération du premier diagnostic de MCM. Traitements de RMA et temps jusqu'à la grossesse rapportés par la mère
					Système circulatoire 'Circulatory system'		8/1483 (0,5)	180/50 897 (0,4%)	1,61	0,78-3,33	
					Système respiratoire Respiratory system		17/1483 (1,1)	494/50 897 (1,0%)	1,23	0,75-2,01	
					Fente labiale et / ou fente palatine		0/1483 (0,0%)	92/50 897 (0,2%)	N/E	N/E	
					Malformations du système digestif 'Digestive system'		3/1483 (0,2)	117/50 897 (0,2%)	0,93	0,29-2,96	
					Organes génitaux 'Genital organs'		8 (0,5)	187/50 897 (0,4%)	1,51	0,74-3,10	
					Système urinaire 'Urinary system'		10/1483 (0,7)	172/50 897 (0,3%)	<b>2,24</b>	<b>1,17-4,28</b>	
					Malformations du système musculosqueletti que 'Musculoskeletal system'		9/1483 (0,6)	175/50 897 (0,3%)	1,65	0,84-3,27	
					Autres 'Other malformations'		47/1483 (3,2)	1142/50 897 (2,2)	<b>1,56</b>	<b>1,16-2,10</b>	
					Malformations chromosomiques 'Chromosomal abnormalities'		9/1483 (0,6)	199/50 897 (0,4)	1,64	0,83- 3,25	
Système nerveux 'Nervous system'	4/1483 (0,3)	98/50 897 (0,2)	1,13	0,41-3,10							
Klemetti et al. (2005) [377]	Finlande Finnish Medical Birth Register (MBR) 1996-1999	Cohorte	31 637 enfants vivants	L'âge maternel, parité, statut socioéconomique, région, Pour les malformations selon le système d'organe,	Tout type de MCM	FIV± IICS et/ou SO vs. CS	195/4459 (6,7)	787/27 078 (2,9)	<b>1,31</b>	<b>1,10-1,57</b>	(+) Taille d'échantillon Analyses stratifiées selon la multiplicité Risque par système d'organe
			29 419 singletons vivants		Tout type de MCM		125/ 2930 (4,3)	756/26 489 (2,9)	<b>1,30</b>	<b>1,05-1,61</b>	
			Cardiaque 'Heart'		36/2930 (1,2)		264/26 489 (0,1)	1,13	0,79-1,62		

				l'ajustement est fait uniquement pour l'âge maternel	Urogénital 'Urogenital'		31/2930 (1,1)	26/26 489 (0,01)	<b>2,05</b>	<b>1,36-3,10</b>	Données sur les TRA provenant de la base de données. Confirmation des diagnostics de MCM dans la première année de naissance  (-) Manque de puissance pour mesurer les risques de MCM spécifiques. Exclusion des avortements et des naissances multiples.
			'Musculosquelettique' Musculoskeletal			34/2930 (1,2)	182/26 489 (0,7)	<b>1,55</b>	<b>1,05-2,27</b>		
		2218 naissances multiples de vivants	Tout type de MCM		FIV± IICS et/ou SO vs. CS	70/1629 (4,3)	31/589 (5,3)	0,80	0,48-1,32		
Sagot, P. et coll. 2012 [372]	France (Burgundy) 2000-2009	Cohorte	4489 singletons	Appariés pour la pluralité, l'âge maternel a la conception, et l'année de conception.  Ajustés pour le diabète préexistant et le diabète gestationnel	Tout type de MCM	FIV± IICS et/ou SO vs. CS	38/903 (4,2%)	85/4044 (2,1%)	<b>2,0</b>	<b>1,3-3,1</b>	(+) Taille d'échantillon Analyses stratifiées selon la multiplicité d'organe Données sur les TRA provenant de la base de données incluant toutes les femmes ayant utilisées des TRA et toutes les naissances. Confirmation des diagnostics de MCM dans la première année de naissance.  (-) Manque de puissance pour mesurer les risques de MCM spécifiques. Le groupe non exposé pouvait inclure des utilisatrices de SO seuls. Manque d'ajustement pour plusieurs
					Système nerveux 'Nervous system'		2/903 (0,2%)	7/4044 (0,2%)	1,1	0,1-6,9	
					Yeux, des oreilles, du visage et du cou Eye, ear, face and neck		3/903 (0,3%)	5/4044 (0,1%)	2,6	0,4-13,6	
					Système circulatoire 'Circulatory system'		7/903 (0,8%)	15/4044 (0,4%)	2,1	0,7-5,6	
					Système respiratoire Respiratory system		1/903 (0,1%)	1/4044 (0,02%)	4,6	0,1-365,6	
					Fente labiale et / ou fente palatine		2/903 (0,2%)	4/4044 (0,1%)	2,3	0,2-16,3	
					Malformations du système digestif 'Digestive system'		2/903 (0,2%)	4/4044 (0,1%)	2,1	0,2-14,9	
					Organes génitaux 'Genital organs'		2/903 (0,2%)	7/4044 (0,2%)	1,5	0,1-8,2	
					Système urinaire 'Urinary system'		6/903 (0,7%)	13/4044 (0,3%)	2,5	0,8-7,5	
					Malformations du système		12/903 (1,3%)	29/4044 (0,7%)	1,9	1,0-3,8	

				musculosquelettique 'Musculoskeletal system'						facteurs de confusions. Les femmes sont incluses dans le programme de PMA si elles arrêtaient la consommation d'alcool et de tabac et sont surveiller pour leurs IMC ce qui crée une différence significative avec les femmes non exposées à la PMA. Sélection de la cohorte non décrite.
				Autres 'Other malformations'		3/903 (0,3%)	7/4044 (0,2%)	0,9	0,1–8,3	
				Malformations chromosomiques 'Chromosomal abnormalities'		4/903 (0,4%)	6/4044 (0,1%)	3,1	0,6–13,1	
		2018 naissances gémellaires		Tout type de MCM	FIV± IICS et/ou SO vs. CS	27/362 (7,5%)	39/1656 (2,4%)	<b>3,0</b>	<b>1,6–5,6</b>	
				Système nerveux 'Nervous system'		0/362 (0,0%)	1/1656 (0,1%)	NE	NE	
				Yeux, des oreilles, du visage et du cou Eye, ear, face and neck		3/362 (0,8%)	1/1656 (0,1%)	<b>14,1</b>	<b>1,1–740,7</b>	
				Système circulatoire 'Circulatory system'		10/362 (2,8%)	11/1656 (0,7%)	<b>4,0</b>	<b>1,5–10,6</b>	
				Système respiratoire Respiratory system		0/362 (0,0%)	0/1656 (0,0%)	NE	NE	
				Fente labiale et / ou fente palatine		0/362 (0,0%)	4/1656 (0,2%)	NE	NE	
				Malformations du système digestif 'Digestive system'		1/362 (0,3%)	0/1656 (0,0%)	NE	NE	
				Organes génitaux 'Genital organs'		7/362 (1,9%)	7/1656 (0,4%)	<b>4,7</b>	<b>1,4–15,9</b>	
				Système urinaire 'Urinary system'		1/362 (0,3%)	5/1656 (0,3%)	0,9	0,1–7,9	
				Malformations du système musculosquelettique 'Musculoskeletal system'		7/362 (1,9%)	11/1656 (0,7%)	2,9	1,0–8,4	

					Autres 'Other malformations'		0/362 (0,0%)	1/1656 (0,1%)	NE	NE	
					Malformations chromosomiques 'Chromosomal abnormalities'		2/362 (0,6%)	0/1656 (0,0%)	NE	NE	
Wen, SW. Et coll. 2010 [382]	Canada (Ottawa) 1996-2005	Cohorte	2954 grossesses de 20 semaines et plus	Appariés pour la pluralité, l'âge maternel.  Ajusté pour la pluralité, l'âge maternel, l'année de naissance, zone d'habitation, Gain du poids gestationnel, parité, tabagisme, historique médical, Rh négative, chirurgie pelvienne.	Malformations du système cardiaque 'Congenital heart defects'	FIV/IICS vs. CS	11/1044 (1.05)	7/1910 (0,37)	<b>4,58</b>	<b>1,48-14,18</b>	(+) Contrôle pour la confusion. Source des données et précision de l'issue. Analyse selon la pluralité.  (-) taille d'échantillon limitée. L'exclusion des MC mineurs est difficile à confirmer. Absence d'ajustement pour l'ethnicité, la revenue familiale et l'indication. Exclusion des avortements et mortinaissances. Généralisable limitée (patients d'un seul centre).
					Anomalie gastro-intestinale 'Gastrointestinal anomaly'		3/1044 (0.29)	3/1910 (0,16)	0.69	0,11-4,27	
					Malformations chromosomiques 'Chromosomal anomaly'		3/1044 (0.29)	8/1910 (0,42)	0.82	0,19-3,52	
					Malformations du système musculosquelettique 'Musculoskeletal anomaly'		9/1044 (0.86)	18 /1910 (0,94)	0,59	0.24-1,45	
Pinborg, A. et coll. 2010 [380]	Danemark 1995-2006	Cohorte	15 129 Singletons	L'âge maternel, parité, année de naissance, genre	Tout type de MCM	Fresh TRA vs. Non-TRA	819/10 329 (7,9)	304 /4800 (6,3)	<b>1,27</b>	<b>1,09-1,43</b>	(+) Taille d'échantillon.  (-) Groupe control incluant des SO seuls et des IIU. Exclusion des avortements. Manque de puissance statistique. Absence d'analyse par système d'organe. Absence d'ajustement pour l'infertilité ainsi que

												d'autres facteurs de confusion importants.
Katalinic, A. et coll. 2004 [375]	Allemagne 1998-2000 pour les exposées 1993-2001 Pour les CN	Cohorte	11 388 Naissances	L'âge maternel, malformations chez les parents, historique de mortinaissances ou de malformations congénitales	Tout type de MCM	IICS vs. CS	295/3372 (8,75)	488/8016 (6,09)	<b>1,24</b>	<b>1,02-1,50</b>	(+) Taille d'échantillon. Inclusion de toutes les naissances. MC par système d'organe. Collecte des données prospectives.	
				Brute	Système nerveux central 'Central nervous system'	IICS vs. CS	21/3372(0,62)	48/8016 (0,60)	1,04	0,62- 1,73	(-) Analyses des MC selon le système d'organes non ajustées. Recrutement et évaluation différentiel des exposés et non exposés. Taux de participation à l'étude.	
					Des yeux, des oreilles 'Eye and ear'		9/3372 (0,27)	13/8016 (0,16)	1,65	0,70-3,85		
					Voies respiratoire 'Respiratory tract'		7/3372 (0,21)	12/8016 (0,15)	1,39	0,55- 3,52		
					Fente labiale 'Clefts'		9/3372 (0,27)	22/8016 (0,27)	0,97	0,45- 2,11		
					Cardiaque 'Heart'		71/3372 (2,11)	111/8016 (1,38)	<b>1,52</b>	<b>1,13- 2,04</b>		
					Voies gastro-intestinale 'Gastrointestinal tracta'		24/3372 (0,71)	22/8016 (0,27)	<b>2,59</b>	<b>1,46- 4,62</b>		
					Organes génitaux 'Genitals'		27/3372 (0,80)	41/8016 (0,51)	1,57	0,96- 2,54		
					Reins et voies urinaires 'Kidneys and urinary tracta'		80/3372 (2,37)	76/8016 (0,95)	<b>2,50</b>	<b>1,3-3,42</b>		
					Système musculosqueletti que 'Muscular-skeletal system'		61/3372 (1,81)	147/8016 (1,83)	0,99	0,73- 1,33		
	Malformations chromosomiques 'Chromosomal abnormalitiesa'		27/3372 (0,80)	29/8016 (0,36)	<b>2,21</b>	<b>1,31-3,73</b>						

Note: les types de malformations sont traduits à titre indicatif.

NE = non-évalué; CC: Clomiphene citrate; CI: Confidence interval; CS: Conception spontanée; FIV: Fécondation in vitro; FSH: Hormone folliculostimulante ou Follicle-stimulating hormone; GnRH: Hormone de libération des gonadotrophines hypophysaires ou Gonadotropin-releasing hormone; hCG: Gonadotrophine chorionique humaine ou Human chorionic gonadotropin; hMG: Gonadotrophine menopausal humaine ou Human menopausal gonadotropin; IC: Intervalle de confiance; IICS: Injection intracytoplasmique de spermatozoïdes; IMC: Indice de masse corporelle ; IIU: Insémination intra-utérine ; LH: Hormone lutéinisante ou Luteinizing hormone; MCM: Malformations congénitales majeures ; NTD: Neural tube defect ; OR: Ratio de cotes ou odds ratio; SOPK: Syndrome des ovaires polykystiques; rFSH: FSH recombiné ou recombinant FSH; PMA: Procréation médicalement assisté; RR: risque relatif ou Risk Ratio; SO: Stimulation ovarienne; uFSH: FSH urinaire ou urinary FSH ; ZIFT: Transfert intra-tubaire de zygote ou Zygote intrafallopian transfer; DZ: Dizygotique; NBDPS: National Birth Defect Prevention Study; REDCB: BD Registry of the city of Barcelona.

<sup>a</sup> Nombre de grossesse ou naissance.

<sup>c</sup> Ce groupe peut inclure des utilisateurs de l'IIU.

<sup>d</sup> Nombre des exposés chez cas /nombre total des cas

<sup>e</sup> Nombre des exposés chez les contrôles /nombre total des contrôles

#### **2.4.3.4 Facteurs considérés confondants dans les études sur l'association entre la procréation médicalement assistée et les MCM**

À partir du recensement des écrits publiés sur le risque de MCM associé l'utilisation des différentes modalités de la PMA, examinée précédemment dans la section 2.4.4, nous avons rassemblé les différents facteurs de risque pris en compte dans les études présentées dans le tableau 2.4.4. Comme le montre le tableau 2.4.5, certains facteurs de risque ont été considérés importants en reconnaissance de leur forte association avec les MCM et ont été considérés comme confondants potentiels dans presque toutes les études (e.g. l'âge de la mère). D'autres facteurs de risque étaient rarement considérés confondant en raison de leur lien discutable avec les MCM (e.g. le caféine) ou un lien avec un type spécifique de MCM (e.g. la prise d'acide folique et les malformations du tube neural). Notamment, les variables liées aux traitements de la PMA et à l'indication sont considérées comme des facteurs de confusion potentiels pouvant affecter le risque de MCM.

Après avoir examiné les différents facteurs de risque, ainsi que les facteurs confondants considérés dans les études similaires, nous avons établi la liste des facteurs potentiellement confondants pour notre étude 2. Il n'était pas possible d'obtenir certains de ces facteurs à partir des bases de données utilisées dans notre recherche. Cependant, le questionnaire auto-administré nous a permis de collecter des données sur des facteurs de risques absents des bases de données ou qui étaient corrélées avec des facteurs de risques non mesurés/mesurables comme l'ethnicité, l'historique d'infertilité et les détails des traitements de PMA.

En règle générale, pour être considéré comme un facteur de confusion potentiel, un facteur de risque doit être aussi associé à l'exposition à l'étude, qui correspond dans notre étude aux différentes modalités de la PMA. Les facteurs de risque évalués pour la confusion obtenus

à travers les différentes sources de données étaient: l'âge de la mère à l'accouchement, l'obésité maternelle, l'ethnicité, le revenu familial, le lieu de résidence, le tabagisme avant d'apprendre la grossesse ou durant la grossesse, la consommation d'alcool avant d'apprendre la grossesse ou durant la grossesse, la consommation de caféine avant d'apprendre la grossesse ou durant la grossesse, la consommation de drogues illicites durant la grossesse, l'utilisation de médicaments en vente libre durant la grossesse, la supplémentation en acide folique avant d'apprendre la grossesse ou durant la grossesse, l'utilisation de médicaments prescrits durant la grossesse, le nombre de naissances vivantes précédentes (parité), la sous-fertilité, le diagnostic de diabète mellitus dans l'année précédant la grossesse, le diagnostic d'hypertension chronique dans l'année précédant la grossesse, la pluralité, la prématurité, et l'amniocentèse durant la grossesse. Les facteurs de risque retenus comme potentiellement confondants dans l'étude 2 et considérés dans les analyses statistiques étaient: l'obésité maternelle, la supplémentation en acide folique avant d'apprendre la grossesse ou durant la grossesse, l'utilisation de médicaments prescrits durant la grossesse, le nombre de naissances vivantes précédentes (parité), la sous-fertilité, le diagnostic de diabète mellitus dans l'année précédant la grossesse, le diagnostic d'hypertension chronique dans l'année précédant la grossesse, et la pluralité (type de naissance).



Tableau 2.4.5. Facteurs considérés potentiellement confondant dans la revue de la littérature sur l'utilisation de la PMA et le risque de MCM.

Facteur de confusion, de stratification ou d'appariement dans l'association étudiée	Études incluant le facteur de confusion ou d'appariement	Facteur évalué pour la confusion ou utilisé dans l'appariement dans l'étude 2
<b>Caractéristiques maternelles, les habitudes de vie maternelle et les comorbidités</b>		
<b>L'âge maternel</b>	Weller, A et coll. 2017 [363]; Bánhidly, F et coll. 2008 [371]; Gutarra-Vilchez, R et coll. 2014 [369]; Reefhuis, J et coll. 2011 [366]; Zhu, JL et coll. 2006 [348]; Olson, CK et coll. 2005 [207]; Sagot, P et coll. 2012 [372] Boulet, SL et coll. 2016 [373]; Mozafari Kermani, R. et coll. 2018 [379]; Shamshirsaz, A. A et coll. 2017 [381]; Liberman, RF et coll. 2017 [353]; Moses, XJ et coll. 2014 [378]; Kelley-Quon, L et coll. 2013 [376]; Klemetti et coll. 2005 [377]; Wen, SW et coll. 2010 [382]; Pinborg, A et coll. 2010 [380]; Katalinic, A et coll. 2004 [375]; Henningsen, AA-K et coll. 2018 [384]; Arendt, LH et coll. 2018 [383]; Davies, MJ et coll. 2012 [349]; Reefhuis,,J et coll. 2009 [385].	Non
<b>Tabagisme (avant ou durant la grossesse)</b>	Weller, A et coll. 2017 [363]; Reefhuis, J et coll. 2011 [366]; Zhu, JL et coll. 2006 [348]; Boulet, SL et coll. 2016 [373]; Shamshirsaz, AA et coll. 2017 [381]; Moses, XJ et coll. 2014 [378]; Wen, SW. et coll. 2010 [382]; Arendt, LH et coll. 2018 [383]; Davies, MJ et coll. 2012 [349].	Non
<b>La consommation d'alcool (avant ou durant la grossesse)</b>	Reefhuis, J. et coll. 2011 [366]; Reefhuis,,J et coll. 2009 [385]; Zhu, JL et coll. 2006 [348]; Boulet, SL et coll. 2016 [373].	Non
<b>La consommation de caféine (avant ou durant la grossesse)</b>	Zhu, JL et coll. 2006 [348]; Boulet SL, 2016 [373].	Non

<b>Diabète mellitus préexistant</b>	Weller, A. et coll. 2017 [363]; Gutarra-Vilchez R. et coll. 2014 [369]; Sagot, P et coll. 2012[372]; Boulet, SL et coll. 2016 [373]; Davies, MJ et coll. 2012 [349]; Moses, XJ et coll. 2014 [378].	Oui
<b>L'hypertension chronique</b>	Boulet, SL et coll. 2016 [373]; Davies, MJ et coll. 2012 [349].	Oui
<b>Pré-éclampsie</b>	Moses, XJ et coll. 2014 [378].	Non
<b>Poids/obésité/IMC</b>	Gutarra-Vilchez, R et coll. 2014 [369]; Reefhuis, J et coll. 2011 [366]; Zhu, JL et coll. 2006 [348]; Shamshirsaz, AA et coll. 2017[381]; Arendt, LH et coll. 2018 [383].	Oui
<b>Prise d'acide folique (avant ou durant la grossesse)</b>	Reefhuis, J et coll. 2011 [366]; Reefhuis, J et coll. 2009 [385].	Oui
<b>L'ethnicité</b>	Weller, A et coll. 2017[363]; Mills, JL et coll. 1990 [367]; Reefhuis, J et coll. 2011 [366]; Olson, CK et coll. 2005 [207]; Boulet, SL et coll. 2016[373]; Shamshirsaz, AA et coll. 2017[381]; Kelley-Quon, L et coll. 2013[376]; Davies, MJ et coll. 2012 [349].	Non
<b>La parité</b>	Weller, A et coll. 2017 [363]; Gutarra-Vilchez R et coll. 2014 [369]; Reefhuis, J et coll. 2011[366]; Reefhuis,,J et coll. 2009 [385]. Olson, CK et coll. 2005 [207]; Boulet, SL et coll. 2016 [373]; Kelley-Quon, L et coll. 2013 [376]; Klemetti et coll. 2005 [377]; Wen, SW et coll. 2010 [382]; Henningsen, AA-K et coll. 2018 [384]; Arendt, LH et coll. 2018 [383]; Davies, MJ et coll. 2012 [349].	Oui
<b>Statut socioéconomique</b>	Klemetti et al. 2005 [377]; Davies, MJ et coll. 2012 [349].	Non
<b>Pays /lieu/arrondissement de résidence de la mère ou des parents</b>	Benedum, CM et coll. 2016 [370]; Bánhidý, F et coll. 2008 [371]; Medveczky, E et coll. 2004 [207, 368]; Boulet SL, 2016 [373]; Klemetti, et coll. 2005 [377]; Wen, SW et coll. 2010 [382]; Henningsen, AA-K et coll. 2018 [384]; Davies, MJ et coll. 2012 [349]; Arendt, LH et coll. 2018 [383].	Non

<b>Éducation de la mère</b>	Benedum, CM et coll. 2016 [370]; Reefhuis, J et coll. 2011[366]; Boulet, SL et coll. 2016 [373]; Shamshirsaz, AA et coll. 2017 [381]; Arendt, LH et coll. 2018 [383].	Non
<b>Statut d'emploi</b>	Bánhid, F et coll. 2008 [371]; Zhu, JL et coll. 2006 [348]; Boulet, SL et coll. 2016 [373]; Davies, MJ et coll. 2012 [349].	Non
<b>Revenu familial</b>	Moses, XJ et coll. 2014 [378]; Reefhuis, J et coll. 2009 [385].	Non
<b>Statut marital</b>	Bánhid, F et coll. 2008 [371]; Shamshirsaz, AA et coll. 2017 [381]	Non
<b>Historique médical/chirurgie pelvienne</b>	Wen, SW. et coll. 2010 [382]	Non
<b>Rh négatif</b>	Wen, SW. et coll. 2010 [382]	Non
<b>Historique d'avortement/fausses-couches / morti- naissances</b>	Reefhuis, J et coll. 2011[366]; Mozafari Kermani, R et coll. 2018 [379]; Katalinic, A et coll. 2004 [375]**	Non
<b>Historique de malformations congénitales</b>	Katalinic, A et coll. 2004 [375]**	Non
<b>Infection au toxoplasmoses/rubéole /cytomégalovirus durant la grossesse</b>	Gutarra-Vilchez, R et coll. 2014 [369]	Non
<b>Maladies maternelles</b>	Medveczky, E et coll. 2004 [368]	Non
<b>Caractéristiques liées à la grossesse</b>		
<b>L'année de naissance de l'enfant</b>	Weller, A et coll. 2017 [363]; Olson, CK et coll. 2005[207]; Boulet, SL 2016 [373]; Kelley-Quon, L et coll. 2013 [376]; Wen, SW et coll. 2010 [382]; Pinborg, A et coll. 2010 [380]; Henningsen, AA-K et coll. 2018 [384]; Arendt, LH et coll. 2018 [383]; Davies, MJ et coll. 2012 [349].	Non
<b>L'année de conception de l'enfant</b>	Sagot, P et coll. 2012 [372]	Non
<b>L'hôpital de naissance</b>	Benedum, CM et coll. 2016 [370]	Non

<b>Centre de l'étude (pour les études multicentriques)</b>	Benedum, CM et coll. 2016 [370]; Reefhuis,,J et coll. 2009 [385].	N/A
<b>L'âge gestationnel à l'accouchement/ nombre de semaines à la naissance/ prématurité</b>	Bánhidly, F et coll. 2008 [371]; Medveczky, E et coll. 2004 [368]; Moses, XJ et coll. 2014 [378]	Oui
<b>L'âge gestationnel au diagnostic</b>	Mills, JL et coll. 1990 [367]	Non
<b>Date du diagnostic</b>	Mills, JL et coll. 1990 [367]	Non
<b>L'ordre de naissance</b>	Bánhidly, F et coll. 2008 [371]	Non
<b>L'hypertension gestationnelle</b>	Boulet SL, 2016 [373]; Shamshirsaz, AA et coll. 2017 [381]	Oui
<b>Diabète gestationnel</b>	Sagot, P et coll. 2012 [372]; Boulet, SL et coll. 2016 [373]; Shamshirsaz, AA et coll. 2017 [381]; Moses, XJ et coll. 2014 [378]	Oui
<b>Mode d'accouchement</b>	Mozafari KR et coll. 2018 [379]	Non
<b>Type de grossesse /pluralité</b>	Olson, CK et coll. 2005 [207]; Shamshirsaz, AA et coll. 2017 [381]; Moses, XJ et coll. 2014 [378]; Kelley-Quon, L et coll. 2013 [376]; Wen, SW et coll. 2010 [382].	Oui
<b>Le sexe du bébé</b>	Bánhidly, F et coll. 2008 [371]; Gutarra-Vilchez, R et coll. 2014 [369]; Medveczky, E et coll. 2004 [368]; Mozafari KR, et coll. 2018 [379]; Moses, XJ et coll. 2014 [378]; Kelley-Quon, L et coll. 2013 [376]; Pinborg, A et coll. 2010 [380]; Henningsen, AA-K et coll. 2018 [384]; Davies, MJ et coll. 2012 [349].	Non
<b>Poids à la naissance</b>	Shamshirsaz, AA et coll. 2017 [381]; Moses, XJ et coll. 2014 [378]	Non
<b>Gain du poids durant la grossesse</b>	Wen, SW et coll. 2010 [382]	Non
<b>Caractéristiques liées aux traitements de la PMA</b>		
<b>Aucune</b>	Weller, A et coll. 2017 [363]; Bánhidly, F et coll. 2008 [371] ; Medveczky, E et coll. 2004 [368] Mills, JL et coll. 1990 [367];	Non

	<p>Reefhuis, J et coll. 2011 [366];  Reefhuis,,J et coll. 2009 [385];  Poon, WB et coll. 2013 [204]  Boulet, SL 2016[373];  Mozafari, KR et coll. 2018 [379];  Shamshirsaz, AA et coll. 2017 [381];  Lieberman, RF et coll. 2017 [353];  Heisey, AS et coll. 2015 [374]*;  Moses, XJ et coll. 2014 [378];  Kelley-Quon, L et coll. 2013[376];  Klemetti et coll. 2005 [377];  Wen, SW et coll. 2010 [382];  Pinborg, A et coll. 2010 [380];  Katalinic, A et coll. 2004 [375];  Reefhuis, J et coll. 2003 [365] ;  Gutarra-Vilchez, R et coll. 2014 [369];  Benedum, CM et coll. 2016 [370];  Zhu, JL et coll. 2006 [348];  Olson, CK et coll. 2005 [207];  Sagot, P et coll. 2012 [372];  Henningsen, AA-K et coll. 2018 [384];  Arendt, LH et coll. 2018 [383];  Davies, MJ et coll. 2012 [349];  Reefhuis,,J et coll. 2009 [385].</p>	
<b>Utilisation de gonadotrophines/progestérones</b>	Weller, A et coll. 2017 [363]	Oui
<b>Variables liées à l'infertilité</b>		
<b>Présence de kystes folliculaires de l'ovaire</b>	Bánhidý, F et coll. 2008 [371]	Non
<b>Aucun ajustement pour la confusion</b>		
<b>Aucun facteur considéré</b>	<p>Reefhuis, J et coll. 2003 [365];  Shaw, GM et coll. 1995 [364];  Poon, WB et coll. 2013 [204];  Heisey, AS et coll. 2015 [374]*;  Katalinic, A et coll. 2004 [375]**</p>	Non
<b>Stratification par type de traitement de la PMA</b>		

<p><b>Un seul type de traitement de la PMA (OS, IIU, ou TRA)</b></p>	<p>Weller, A et coll. 2017 [363];  Bánhidly, F et coll. 2008 [371];  Medveczky, E et coll. 2004 [368];  Mills, JL et coll. 1990 [367];  Reefhuis, J et coll. 2011 [366];  Shaw, GM et coll. 1995 [364];  Poon, WB et coll. 2013 [204];  Boulet, SL et coll. 2016 [373];  Mozafari, KR et coll. 2018 [379];  Shamshirsaz, AA et coll. 2017 [381];  Liberman, RF et coll. 2017[353];  Heisey, AS et coll. 2015 [374]*;  Moses, XJ et coll. 2014 [378];  Kelley-Quon, L et coll. 2013 [376];  Klemetti et coll. 2005 [377];  Wen, SW et coll. 2010 [382];  Pinborg, A et coll. 2010 [380];  Katalinic, A et coll. 2004 [375];  Reefhuis,,J et coll. 2009 [385].  Shaw, GM et coll.1995 [364].</p>	<p>Non</p>
<p><b>&gt; un traitement de la PMA étudié séparément</b></p>	<p>Gutarra-Vilchez, R et coll. 2014 [369];  Reefhuis, J et coll. 2003 [365];  Zhu, JL et coll. 2006 [348];  Benedum, CM et coll. 2016 [370];  Olson, CK et coll. 2005 [207];  Davies, MJ et coll. 2012 [349].  Sagot, P et coll. 2012 [372].</p>	<p>Oui</p>
<p><b>Types de MCM inclus</b></p>		
<p><b>Tous les types de MCM en un seul groupe</b></p>	<p>Mills, JL et coll. 1990 [367];  Shaw, GM et coll. 1995 [364];  Olson, CK et coll. 2005[207];  Poon, WB et coll. 2013 [204];  Mozafari Kermani, R et coll. 2018 [379];  Moses, X J. et coll. 2014 [378];  Pinborg, A et coll. 2010 [380].</p>	<p>Oui</p>
<p><b>Malformations congénitales d'un seul système ou organe du corps humain ou un seul type spécifique de MCM</b></p>	<p>Benedum, CM et coll. 2016 [370];  Medveczky, E et coll. 2004 [368];  Reefhuis, J et coll. 2003 [365];  Shamshirsaz, AA et coll. 2017[381].</p>	<p>Non</p>

<b>Malformations congénitales de plusieurs systèmes et organe du corps humain ou plusieurs types spécifiques de MCM</b>	Weller, A et coll. 2017 [363]; Bánhidly, F et coll. 2008 [371]; Gutarra-Vilchez, R et coll. 2014 [369]; Reefhuis, J et coll. 2011[366]; Reefhuis,,J et coll. 2009 [385]; Zhu, JL et coll. 2006 [348]; Sagot, P. et coll. 2012 [372]; Boulet, SL et 2016 [373]; Lieberman, RF et coll. 2017 [353]; Heisey, AS et coll. 2015 [374]; Kelley-Quon, L et coll. 2013 [376]; Klemetti et coll. 2005 [377]; Wen, SW et coll. 2010 [382]; Henningsen, AA-K et coll. 2018 [384]; Arendt, LH et coll. 2018 [383]; Davies, MJ et coll. 2012 [349]; Katalinic, A et coll. 2004 [375]**	Oui
<b>Type de grossesses ou naissances inclus</b>		
<b>Singletons seulement</b>	Weller, A. et coll. 2017 [363]; Shaw, G M. et coll.1995 [364]; Zhu, JL et coll. 2006 [348]; Mozafari K, R. et coll. 2018[379]; Henningsen, AA-K et coll. 2018 [384]; Arendt, LH et coll. 2018 [383]; Pinborg, A. et coll. 2010[380].	Non
<b>Multiple seulement</b>	Aucune	Non
<b>Singletons et multiples <u>avec ajustement</u> pour le statut de multiplicité</b>	Olson, CK et coll. 2005 [207] ; Shamshirsaz, AA et coll. 2017 [381] ; Moses, XJ et coll. 2014 [378]; Kelley-Quon, L et coll. 2013 [376]; Wen, SW et coll. 2010 [382];	Oui
<b>Singletons et multiples <u>sans ajustement</u> pour le statut de multiplicité</b>	Benedum, CM. et coll. 2016 [370]; Bánhidly, F. et coll. 2008 [371]; Gutarra-Vilchez R. et coll. 2014 [369]; Medveczky, E et coll. 2004 [368]; Mills, JL et coll. 1990 [367] ; Reefhuis, J et coll. 2003 [365] ; Reefhuis, J et coll. 2011 [366] ; Poon, WB et coll. 2013 [204] ; Katalinic, A et coll. 2004 [375].	
<b>Singletons et multiples stratifiés</b>	Sagot, P et coll. 2012 [372] ; Boulet, SL 2016 [373]; Lieberman, RF et coll. 2017 [353]; Heisey, AS et coll. 2015 [374]; Klemetti et coll. 2005 [377]; Reefhuis,J et coll. 2009 [385]; Davies, MJ et coll. 2012 [349].	Oui

- \*Facteurs de confusion évalués et ne répondant pas à la définition de la confusion et n'étant donc pas considérés.  
\*\* Seul le groupe de tout type de MCM a été ajusté pour la confusion. Le risque de malformations spécifiques n'a pas été ajusté.

#### 2.4.3.5 **Qualité méthodologique et considérations biologique:**

Plusieurs des études recensées dans la littérature (le tableau 2.4.4) qui ont évalué le risque de malformations congénitales touchant des systèmes et organes spécifiques associé à l'utilisation des différentes modalités de la PMA demeurent non concluantes. La plupart d'entre elles présentaient des limites méthodologiques similaires à celles observées dans les études sur le risque de grossesses multiples. Ces limites incluent : 1) le manque de puissance statistique dû au faible nombre de cas exposés aux modalités de la PMA pour détecter des différences statistiquement significatives entre les groupes comparés ou pour évaluer le lien entre des modalités spécifiques de la PMA et le risque de MCM, 2) La source ainsi que la validité de la mesure de l'exposition et de l'issue étaient souvent difficiles à confirmer dans les études recensées ce qui pourrait représenter une source importante de biais d'information pouvant biaiser l'association dans différentes directions, et 3) Aucune des études incluses n'a évalué la variation de l'effet en fonction des caractéristiques liées aux traitements tel que le dosage, les types de stimulants ovariens utilisés, la réduction spontanée ou/et sélective d'embryons durant la grossesse, ou le nombre d'embryons transféré.

L'évaluation du risque de MCM chez les enfants conçus à la suite de traitements de la PMA pose trois problèmes principaux. Premièrement, bon nombre des bases de données et des registres, utilisés dans les études recensées dans la littérature, pour déterminer le risque de malformations congénitales dans les populations utilisant les TRA et des populations témoins



ont des critères incohérents pour le diagnostic des anomalies et des périodes de surveillance peu claires ou non suffisamment longues pour détecter la présence ou l'absence de l'issue. Ceci constitue une source potentielle de biais d'information pouvant sur- ou sous-estimer le risque de l'issue dans ces études. Deuxièmement, il existe une multitude de facteurs potentiellement confondants pouvant être responsables du développement d'anomalies congénitales et qui ne sont pas captés par les bases de données tels que les facteurs liés au style de vie (la consommation d'alcool, le tabagisme, l'utilisation d'acide folique, etc.), ceux relatifs à l'état de santé de la mère (l'obésité maternelle, le diabète, l'hypertension et les maladies maternelles, etc.) ou encore au statut de multiplicité (grossesse simple ou multiple). Plusieurs de ces facteurs n'ont pas été pris en compte lors de l'évaluation de l'association entre la PMA et les MCM dans plusieurs études recensées dans la littérature et pourraient donc expliquer certains résultats obtenus. Troisièmement, il existe une grande hétérogénéité dans la population des parents qui utilisent les traitements de la PMA pour concevoir. Ceci revient à la multitude des causes de la sous-fertilité et se traduit par une multitude de protocoles et de procédures de la PMA utilisés. L'absence d'ajustement pour les différentes indications pour lesquelles les traitements de la PMA ont été prescrits (cause de la sous-fertilité) dans la grande majorité des études représente une source de biais d'indication qui pourrait expliquer partiellement ou totalement certains résultats obtenus. Aucune étude n'a pas pu conclure quant au risque de MCM associé à l'utilisation de l'IIU et au risque de malformation du système musculosquelettique, respiratoire, ou celles des yeux, des oreilles, du visage et du cou. Peu d'études ont conclu quant au risque associé à l'utilisation des TRA de malformations touchant certains systèmes et organes du corps humain tel que le système urogénital. Il est donc nécessaire de réévaluer ces associations pour renforcer l'évidence quant aux conclusions trouvées.

#### **2.4.4 Lacunes dans les connaissances à adresser**

Comme indiqué dans la revue de la littérature ci-dessus, il existe quelques données relatives à l'utilisation de la PMA pour la conception et le risque de grossesses multiples, trouvées dans des études publiées et qui ont été présentées dans le tableau 2.3.3. Cependant aucune de ces études n'a été conduite dans un contexte québécois particulièrement concerné par une augmentation de l'utilisation de la PMA suivant la mise en place du programme québécois du remboursement des traitements de la PMA. De plus, il n'y a pas de consensus sur l'ampleur de l'augmentation de ce risque à travers ces études. Aucune évidence n'a été établie quant au risque de grossesses multiples associé à l'utilisation des traitements peu invasifs comme la SO utilisée seule et l'IIU. Il existe aussi un nombre relativement grand d'études observationnelles et de revues systématiques et méta-analyse sur l'utilisation de la TRA et le risque de MCM, mais aucune n'a examiné spécifiquement le risque de MCM suivant à l'utilisation de la SO seule ou avec l'IIU. Il est à noter que les limites méthodologiques des études publiées méritent une évaluation critique dans le cadre d'une revue systématique bien conçue. Afin de compléter le profil d'innocuité de l'utilisation des modalités moins invasives, notamment la SO et l'IIU, une revue systématique comprenant certains des principaux effets périnataux indésirables de la PMA est nécessaire. Ainsi, pour pallier les limites des études antérieures, nous avons utilisé les bases de données de la Régie de l'assurance maladie (RAMQ) étant donné qu'elles contiennent des informations collectées prospectivement sur toutes les grossesses du Québec pendant la période de l'étude (2006-2008) chez les femmes couvertes par le régime public d'assurance médicaments de la RAMQ pendant un minimum de 12 mois précédant le premier jour de gestation et pendant toute la durée de la grossesse. Ces données populationnelles nous ont permis 1) d'identifier et contacter un grand nombre de la population pour étudier le lien entre

l'utilisation des différentes modalités de la PMA et les naissances multiples ainsi que des MCM touchant différents systèmes et organes du corps humain, 2) d'utiliser des données sur les malformations congénitales (issue principale) validées, ce qui limite la possibilité d'un biais d'information (une valeur prédictive positive (VPP) supérieure à 80% pour des malformations congénitales touchant plusieurs système et organes du corps humain et valeur prédictive négative (VPN) supérieure à 88% pour tout type de malformations congénitales [390]), 4) d'obtenir des données sur plusieurs facteurs de confusion potentiels notamment les comorbidités maternelles (diabète, hypertension). Étant donné que les données sur l'utilisation de la PMA n'étaient pas disponibles dans des bases de données au Québec, nous avons utilisé un questionnaire auto-administré pour collecter des informations sur ces traitements ainsi que d'autres informations pertinentes qui n'étaient pas disponibles dans les bases de données de la RAMQ. En plus de collecter des données sur le style de vie (consommation de tabac, d'alcool, caféine, acide folique, l'obésité maternelle), les avantages de l'utilisation de ce questionnaire incluent : 1) la collecte de l'information sur l'infertilité (temps jusqu'à la grossesse (TTP)) ce qui a permis d'ajuster pour l'indication et 2) la possibilité de différencier et évaluer les trois modalités de la PMA, ce qui revient indirectement à distinguer entre trois niveaux de sévérité de l'infertilité. Ce questionnaire a été développé par des experts en infertilité et des épidémiologistes et a été adapté à la pratique médicale en cours dans la province (inclusion d'images des différents médicaments utilisés pour la SO).

### **Chapitre 3. Objectifs du programme de recherche**

Les objectifs des trois articles inclus dans cette thèse sont présentés ci-dessous.

#### **1.1 Étude 1: L'utilisation de la PMA et le risque de naissances multiples – l'étude TWINPREG**

##### **1.1.1 Objectif primaire**

Évaluer le risque de naissances multiples associé à l'utilisation de la SO seule, de l'IIU utilisée avec la SO et des TRA comparé à une CS.

##### **1.1.2 Objectifs secondaires**

- 1) Évaluer le risque de naissances multiples associé à l'utilisation de l'IIU utilisée avec la SO comparé à l'utilisation de la SO seule.
- 2) Évaluer le risque de naissances multiples associé à l'utilisation des TRA comparé à l'utilisation la SO seule.
- 3) Évaluer le risque de naissances multiples associé à l'utilisation des stimulants ovariens seuls oraux et des stimulants ovariens injectables utilisés seuls comparé à une CS.

#### **1.2 Étude 2: L'utilisation de la PMA et le risque de MCM - l'étude AtRISK**

##### **1.2.1 Objectif primaire**

Évaluer le risque de MCM associé à l'utilisation de la SO seule, de l'IIU utilisée avec la SO et des TRA comparé à une CS.

##### **1.2.2 Objectifs secondaires**

- 1) Évaluer le risque des malformations du système cardiovasculaire, musculo-squelettique et urogénitale associé à l'utilisation la SO seule, de l'IIU utilisée avec la SO et des TRA comparé à une CS.
- 2) Évaluer le risque de MCM associé à l'utilisation de l'IIU utilisée avec la SO comparé à l'utilisation de la SO seule.
- 3) Évaluer le risque de MCM associé à l'utilisation des TRA comparé à l'utilisation de la SO seule.
- 4) Évaluer le risque de MCM associé à l'utilisation des stimulants ovariens oraux et des SO injectables utilisés seuls comparé à une CS.

#### **1.3 Étude 3 : La méta-analyse sur l'utilisation de la PMA et le risque d'issues périnatales - l'étude ARTRev**

##### **1.3.1.1 Objectif primaire**

Évaluer le risque de grossesses/naissances multiples et de MCM associé à l'utilisation de la SO seule et de l'IIU avec ou sans la SO comparé à une CS.

### 1.3.1.2 Objectifs secondaires

- 1) Évaluer le risque de grossesses/naissances multiples et de MCM associé à l'utilisation du citrate de clomiphène seuls comparé à une CS.
- 2) Évaluer le risque de grossesses/naissances multiples associé à l'utilisation de la SO seule ou avec d'autres agents de fertilité comparé à l'utilisation du citrate de clomiphène seul.
- 3) Évaluer le risque de différents types de MCM associé à l'utilisation des SO seuls et de l'IU avec ou sans les SO comparé à une CS.

## **4 Chapitre 4. Méthodologie**

### **4.1 Sources de données étude 1 et 2**

Pour ce programme de recherche, les données ont été obtenues par le jumelage de trois banques de données administratives: 1) la banque de données de la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ), 2) la banque de données MED-ÉCHO et 3) la banque de données de l'Institut de la statistique du Québec (ISQ). Ces données ont été jumelées à ceux obtenues à partir d'un questionnaire auto-administré. Les banques de données administratives de RAMQ et de MEDÉCHO ont été utilisées dans plusieurs études de l'équipe médicaments et grossesse [391-407]. Ces banques de données ont été utilisées aussi dans des études en asthme et grossesse [408-416], sur l'adhérence aux antihypertenseurs [417], sur le traitement des maladies pulmonaires obstructives chroniques [418] et d'autres sur le risque d'hémorragie cérébrale chez les patients atteints du virus d'immunodéficience humaine (VIH) [419, 420].

#### **4.1.1 Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ)**

Au Québec, la RAMQ est l'organisme gouvernemental responsable de la gestion de l'assurance maladie de 7,9 millions de résidents de la province dont 3,5 millions sont aussi couverts par le régime public d'assurance médicaments [421]. Sa mission principale consiste à administrer les régimes publics d'assurance maladie et médicaments. Elle a donc pour rôle d'informer la population, gérer l'admissibilité des personnes, rémunérer les professionnels de la santé et assurer une circulation sécuritaire de l'information [421].

La RAMQ couvre les coûts des services médicaux offerts à tous les résidents du Québec et l'assurance médicament à tous les québécois ne possédant pas d'assurance médicaments privée. Dans ces bases de données 36 % sont des femmes en âge de procréer (15-45 ans) [422],

51% sont des adhérents (tous les travailleurs n'ayant pas accès à une assurance privé et leurs familles), 35% sont des personnes âgées de 65 ans ou plus et 14 % sont des prestataires d'une aide financière de dernier recours [421].

La banque de données de la RAMQ détient de l'information, collectée prospectivement, sur tous les services médicaux (diagnostics et procédures) dispensés, les visites externes et ceux à l'urgence (date et code diagnostic utilisant les codes de la Classification Internationale des Maladies (CIM-9) (abréviation anglaise 'ICD-9') et ceci pour tous les résidents du Québec. La banque de données de la RAMQ détient aussi des informations sur les prescriptions remplies en pharmacie communautaire pour les résidents assurés par le régime public d'assurance médicament. Les médicaments prescrits durant les hospitalisations ne sont pas inclus dans cette banque de données.

Tout en préservant la confidentialité des données, la Régie peut fournir de l'information spécifique sur les services couverts par le régime d'assurance maladie et le régime public d'assurance médicaments, ainsi que sur certains services offerts par le réseau de la santé et des services sociaux [423].

Les informations disponibles sont réparties principalement sur quatre fichiers de réclamations : 1) le fichier d'inscription des personnes assurées, 2) le fichier des périodes d'admissibilité au régime public d'assurance médicaments du Québec, 3) le fichier des services pharmaceutiques et 4) le fichier des services médicaux rémunérés à l'acte. Les informations disponibles dans chacun des fichiers de la RAMQ sont présentées dans le tableau ci-dessus.

du Type fichier	Fichier RAMQ			
	Inscription des personnes assurées	Périodes d'admissibilité au régime public d'assurance médicaments du Québec	Services pharmaceutiques	Services médicaux rémunérés à l'acte
Informations disponibles	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Numéro d'assurance maladie (NAM) (un identifiant unique, fourni sous format de numéro banalisé)</li> <li>- Âge de la personne assurée</li> <li>- Lieu de résidence (code postal à trois positions)</li> <li>- Sexe</li> <li>- Date de naissance</li> <li>- Année et mois du décès</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- NAM</li> <li>- Code de plan et du programme médicament (Prestataire d'aide financière de dernier recours, personne âgée de 65 ans et plus ou adhérent)</li> <li>- Mois et année de début et de fin de l'admissibilité</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- NAM</li> <li>- Code de plan et du programme médicament (Prestataire d'aide financière de dernier recours, personne âgée de 65 ans et plus ou adhérent)</li> <li>- Date du service</li> <li>- Numéro d'identification du médicament (ou « drug identification number » DIN)</li> <li>- La classe du médicament selon la classification de « l'American Hospital Formulary Service » (AHFS)</li> <li>- Code de dénomination commune</li> <li>- Code de forme</li> <li>- Code de teneur</li> <li>- Durée du traitement</li> <li>- Quantité du médicament</li> <li>- Numéro banalisé, la classe et la spécialité du professionnel prescripteur</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- NAM</li> <li>- Classe et spécialité du professionnel qui a rendu le service médical</li> <li>- Code d'acte</li> <li>- Date de service</li> <li>- Code diagnostic (codes de la classification internationale des maladies- la neuvième révision (CIM-9))</li> <li>- Type d'établissement et un numéro banalisé de l'établissement dans lequel l'acte a été effectué</li> </ul>

La liste des variables décrits dans le tableau ci-dessus n'est pas exhaustive. Il s'agit des éléments de données les plus utilisées.



Le programme de couverture de procréation assistée par le régime public d'assurance maladie a été lancé en août 2010 [136]. Les stimulants ovariens font partie de la liste des médicaments remboursés par la RAMQ à partir du 10 août 2010 [424]. Durant la période des études 1 et 2, entre 2006 et 2008, les modalités de la PMA ne faisaient donc pas partie de la liste des traitements remboursés par la RAMQ. En conséquence, aucune donnée concernant la SO, l'IIU et les TRA n'était disponible dans les fichiers pharmaceutiques des banques de données de la RAMQ. Les données sur les modalités de la PMA ont été tous collectés via un questionnaire auto-administré (voir section 4.1.4)

En ce qui concerne la population assurée par la RAMQ pour les médicaments, il a été démontré que les femmes assurées par le régime public d'assurance médicament durant leurs grossesses sont plus jeunes, ont plus de chance d'être immigrante et ont un revenu familial en bas du seuil de pauvreté par rapport à celles ayant été assurées par un régime privé d'assurance médicament. Elles ont aussi moins chance d'être caucasiennes, employées, et d'avoir une éducation post secondaire. Cependant, il n'y a pas des différences au niveau du statut de tabagisme et la consommation d'alcool. L'accès aux soins de santé est similaire entre les femmes enceintes assurées pour leurs médicaments par le régime public et celle assurées par le régime privé [422].

Les codes diagnostics correspondant à la description du type de malformation congénitale à la RAMQ, tel que spécifié par le médecin dans le cadre des réclamations de remboursement, correspondent aux types de malformations congénitales rapportés par les mères dans une proportion très élevée [425].

#### **4.1.2 MED-ÉCHO**

La banque MED-ÉCHO contient les données relatives aux séjours hospitaliers survenus dans les centres hospitaliers québécois dispensant des soins généraux et spécialisés pour tous les résidents du Québec. Ces données, compilées prospectivement par les centres hospitaliers, concernent les soins de courte durée (physiques et psychiatriques) et les chirurgies d'un jour depuis 1987 [426]. Tous les diagnostics sont codés selon les codes diagnostics CIM-9 et CIM-10 (depuis avril 2006). Les données sont divisées en cinq fichiers : 1) le fichier des séjours hospitaliers, 2) le fichier des diagnostics, 3) le fichier des services, 4) le fichier des soins intensifs et 5) le fichier des interventions. Les principales données disponibles dans les trois fichiers utilisés dans le cadre des études 1 et 2 sont décrites dans le tableau ci-dessous.

Type du fichier	Fichier MED-ÉCHO		
	Séjours hospitaliers	Fichier des diagnostics	Interventions
Informations disponibles	<ul style="list-style-type: none"> <li>- NAM</li> <li>- Numéro séquentiel banalisé du séjour hospitalier</li> <li>- Numéro banalisé de l'établissement</li> <li>- Date d'admission</li> <li>- Date de départ</li> <li>- Type de soins</li> <li>- Date de l'accident</li> <li>- Numéro séquentiel du système de classification (la version de la classification utilisée)</li> <li>- Date d'arrivée à l'urgence</li> <li>- Durée du séjour hospitalier</li> <li>- Type de décès</li> <li>- Pour les accouchements : <ul style="list-style-type: none"> <li>o Date de l'accouchement</li> <li>o Date de naissance de la mère</li> <li>o Date de naissance du bébé</li> <li>o Durée de gestation</li> <li>o Poids à la naissance</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- NAM</li> <li>- Numéro séquentiel banalisé du séjour hospitalier</li> <li>- Type de diagnostic (admission, décès, principal, secondaire)</li> <li>- Numéro séquentiel du diagnostic</li> <li>- Numéro séquentiel du système de classification (la version de la classification utilisée)</li> <li>- Code de diagnostic médical clinique (CIM-9 ou CIM-10)</li> <li>- Code de caractéristique du diagnostic (la nature du diagnostic)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- NAM</li> <li>- Numéro séquentiel banalisé du séjour hospitalier</li> <li>- Numéro de l'intervention</li> <li>- Date de l'intervention</li> <li>- Numéro séquentiel du système de classification (la version de la classification utilisée)</li> <li>- Code d'intervention santé</li> <li>- Code de l'attribut de situation d'intervention</li> </ul>

La liste des variables décrits dans le tableau ci-dessus n'est pas exhaustive. Il s'agit des éléments de données les plus utilisées.

Les diagnostics de malformations congénitales codés dans les banques de données de la RAMQ et de MÉD-ECHO ont été jugés valides par une comparaison avec les diagnostics codés dans

des dossiers médicaux considérés comme le « gold standard » pour les mêmes patients [390]. En utilisant une définition de malformation congénitale basée sur la présence d'au moins un diagnostic de malformation congénitale dans la banque de données de la RAMQ ou de MED-ÉCHO pour une période d'un an après la naissance, la valeur prédictive positive (VPP) et la valeur prédictive négative (VPN) étaient supérieures à 80% [390].

#### **4.1.3 ISQ**

L'Institut de la statistique du Québec (ISQ) désigné aussi sous l'appellation de « Statistique Québec » est l'organisme gouvernemental responsable de produire, d'analyser et de diffuser des informations statistiques officielles, objectives et de qualité pour le Québec [427].

L'ISQ constitue la porte d'entrée pour accéder aux données du registre des événements démographiques, ainsi qu'à des données issues du croisement de fichiers administratifs des ministères et organismes du Québec avec des fichiers de l'Institut [427]. Le registre des événements démographiques offre des données médicales et sociodémographiques sur toutes les naissances, mortinaissances et décès au Québec pris dans les certificats de naissances et de décès. Ces données incluent des informations relatives à la mère (la date de naissance, l'âge, le statut marital, la langue maternelle, lieu de naissance, lieu de résidence, nombre de naissance vivantes, nombre de mortinaissances, nombre d'accouchements), au père (la date de naissance, l'âge, la langue maternelle, le lieu de naissance) ainsi qu'au bébé (le sexe, la date de naissance, le type de naissance, le poids à la naissance, l'âge gestationnel, l'ordre dans la famille).

Il a été démontré que les diagnostics médicaux ainsi que les données liées à la grossesse enregistrées dans les banques de données de l'ISQ et MED-ÉCHO étaient valides et précises

par une comparaison avec les mêmes données dans des dossiers médicaux considérés comme le « gold standard » pour les mêmes patientes [428].

#### **4.1.4 Données du questionnaire auto-administré**

Un questionnaire a été développé afin de collecter des informations non systématiquement collectées dans les banques de données de la RAMQ et MED-ÉCHO ou encore dans le registre des données démographiques de l'ISQ pour les périodes « avant le début de la grossesse », « pendant la grossesse », et « après l'accouchement ». Les informations collectées portent essentiellement sur l'exposition principale à l'étude et d'importants facteurs potentiellement confondants. Les informations demandées via le questionnaire incluent des données sur les différentes modalités de la PMA (type, dosage, fréquence, durée, spécialité du médecins traitants), les données sociodémographiques de la mère (revenus, éducation, statut matrimonial, race, indice de masse corporelle (IMC) pré-grossesse) ainsi que des données sur l'état de santé de la mère (consommation de médicaments en vente libre ou prescrits durant la grossesse) et son style de vie (tabagisme, alcool, drogues illicites, et caféine) . Certaines informations présentes dans les banques de données (ordre de la grossesse, type de naissance, diabète et hypertension gestationnel, statut marital) ont été aussi collectées via le questionnaire auto-administré à titre confirmatifs. Ce questionnaire a été développé par des experts en infertilité et des épidémiologistes et a été adapté à la pratique médicale durant la période de l'étude dans la province afin de s'assurer que tous les traitements de fertilité potentiels sont présentés dans le questionnaire. Afin de minimiser les erreurs de classification de l'exposition, le questionnaire incluait des photographies de tous SO disponibles sur le marché afin de limiter les oublis et la confusion entre les traitements. De plus, le questionnaire a été testé dans une clinique de fertilité (clinique OVO à Montréal) et dans un service d'obstétrique général au CHU

Sainte-Justine de Montréal afin de s'assurer de la clarté et la précision des questions et ainsi minimiser les erreurs de classification et les données manquantes. Une ligne téléphonique 1-800 a été activée au cours de la période de l'étude, permettant aux femmes de téléphoner pour demander des précisions relatives aux données du questionnaire et son envoi. Chaque questionnaire est muni d'un numéro d'identification anonymisée unique et de la date d'accouchement de la grossesse incluse dans l'étude. Ces informations ainsi que les données nécessaires à l'envoi postal (nom, prénom, adresse postal et langue de préférence) ont été fournies par la RAMQ lors de la sélection de la population à l'étude. Le jumelage entre les banques de données et le questionnaire auto-administré a été faite à l'aide du numéro d'identification anonymisée. Le questionnaire a été développé en français et en anglais et une copie de chaque version est incluse dans l'annexe 2. Le questionnaire a été envoyé à toute la population éligible à l'étude 1 (voir section 4.2.2). L'envoi de rappels aux femmes éligibles n'était possible étant donné que les données utilisées pour les envois postaux ont été détruit afin de protéger les données personnelles des femmes (condition exigée par la RAMQ/CAI). La collecte des données s'est arrêtée lorsque les analyses pour chaque étude.

Type de variable	Questionnaire auto-administré		
	PMA	État de santé et style de vie avant et durant la grossesse	Sociodémographique
Informations disponibles	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Type de problème d'infertilité (si applicable)</li> <li>- Type de traitement de fertilité (SO, IUI, FIV et les procédures qui lui sont liées)</li> <li>- Type de sperme</li> <li>- Type d'ovocyte</li> <li>- Type d'embryon</li> <li>- Spécialité du prescripteur</li> <li>- Nombre de cycle de PMA précédents</li> <li>- Type de suivi avant la grossesse</li> <li>- Type de SO, de médicament induisant l'ovulation et/ou d'agents de fertilité (dose, fréquence, durée du traitement)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- La consommation d'acide folique et de multivitamines (dose et durée)</li> <li>- Le statut tabagique</li> <li>- La consommation de caféine</li> <li>- La consommation d'alcool</li> <li>- La consommation de drogues illicites</li> <li>- L'IMC</li> <li>- Le gain de poids pendant la grossesse</li> <li>- L'utilisation de médicaments (prescrits ou en vente libre)</li> <li>- L'ordre de la grossesse</li> <li>- Le type de grossesse</li> <li>- La durée jusqu'à la grossesse</li> <li>- Le diabète gestationnel</li> <li>- L'hypertension gestationnel</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Le niveau d'éducation</li> <li>- L'occupation</li> <li>- Le revenu familial</li> <li>- L'ethnicité</li> <li>- Le statut marital</li> </ul>

#### 4.2 Méthodologie de l'étude 1: Utilisation de la PMA et le risque de naissances multiples – l'étude TWINPREG

Cette étude a été subventionnée par le ministère de la Santé et des Services Sociaux du Québec (MSSS). Elle a été approuvée par le comité d'éthique de la recherche (CÉR) du CHU Sainte-Justine (Annexe 5). Le couplage des données a été autorisé par la commission d'accès à l'information (CAI) du Québec (Annexe 6). Par retour du questionnaire, tous les sujets ont donné leur consentement à participer au programme de recherche (Annexe 2).

#### **4.2.1 Devis de l'étude**

Une étude cas-témoin a été conçue pour quantifier le risque de naissances multiples associé à l'utilisation des différentes modalités de la PMA. Trois analyses indépendantes ont été faites: la première a évalué le risque de naissance multiple associé à l'utilisation de toutes les modalités de la PMA combinées; la deuxième a évalué le risque de naissance multiple associé à l'utilisation de chaque modalité de la PMA séparément; et la troisième a comparé le risque de naissance multiple entre les différentes modalités de la PMA.

#### **4.2.2 Population à l'étude**

Pour l'étude 1 de ce programme de recherche, toutes les femmes, de 18 ans et plus, ayant reçu un diagnostic ou une procédure liée à un accouchement résultant en au moins une naissance vivante, entre le 1er janvier 2006 et le 31 décembre 2008, dans la RAMQ étaient admissibles et ont été sélectionnées pour être incluses dans la cohorte des femmes ayant accouché. Pour être en mesure de contacter les femmes par questionnaire, elles devaient aussi être en vie, avoir un NAM valide et en vigueur et avoir une adresse résidentielle effective et située au Québec. Les listes des codes de procédure et des codes de diagnostic CIM-9 utilisés dans la sélection des femmes ayant accouché sont présentées dans l'annexe 3. Les femmes ayant plus qu'un accouchement avec une naissance vivante au cours de la période d'étude n'ont contribué qu'une seule fois à l'analyse. La grossesse la plus récente a donc été retenue. Dans cette cohorte de femmes ayant eu accouchement, tous les accouchements de deux bébés ou plus (les cas) ainsi qu'un échantillon aléatoire d'accouchements simple (les témoins) pour chaque cas ont été sélectionnés pour être inclus dans l'étude et recevoir le questionnaire auto-administré. La population à l'étude était composée de toutes les femmes ayant répondu au questionnaire auto-



administré excluant neuf grossesses exposées à l'IIU sans diagnostic d'infertilité et sans SO préalable (probablement non conduite dans le cadre d'un traitement de l'infertilité).

#### **4.2.3 Définition de l'exposition**

L'exposition à toute modalité de la PMA a été initialement définie de façon dichotomique. L'utilisation de la PMA a été ensuite catégorisée en trois grandes classes, soient: 1) La SO inculant des stimulants ovariens oraux (Clomid [Sanofi Aventis US, Bridgewater, NJ], Serophene [EMD Serono Inc., Rockland, MA], Nolvadex [AstraZeneca Pharmaceuticals LP, London, UK] et Femara orale [Novartis, Basel, Switzerland]) ou injectables (Repronex [Ferring Pharmaceuticals Inc, Parsippany, NJ], Menopur [Ferring Pharmaceuticals Inc], Bravelle [Ferring Pharmaceuticals Inc], Gonal-F [EMD Serono Inc.], Luveris [EMD Serono Inc.], et Puregon [Organon, Merck & Co, Kenilworth, NJ]) utilisés seuls, 2) L'IIU utilisées avec la SO; (3) les TRA plus invasives incluant la FIV, la maturation in vitro (MIV), l'IICS, le transfert intra-tubaire de gamètes (GIFT), le transfert intra-tubaire de zygote (ZIFT), le TESA, et l'éclosion assistée (AH); et 4) les femmes qui avaient conçu spontanément (catégorie de référence). L'ensemble des données sur l'exposition principale à l'étude a été rapporté par la mère à travers le questionnaire auto-administré.

#### **4.2.4 Définition de l'issue**

Dans la cohorte des accouchements entre 2006 et 2008, tous les accouchements dont l'issue est de plus qu'un bébé nés vivants (RAMQ) ont été considérés comme des cas pour cette étude. Pour chaque cas, trois témoins ont été sélectionnés aléatoirement parmi l'ensemble des accouchements ayant comme issue une naissance simple (RAMQ) au Québec durant la période de l'étude. Les cas et les témoins ont été appariés sur l'âge de la mère à l'accouchement ainsi

que l'année civile de l'accouchement. La date index correspondait à la date calendrier de l'accouchement.

#### 4.2.5 Variables potentiellement confondantes

Les variables, décrites dans le tableau ci-dessous, ont été considérées potentiellement confondantes dans l'étude 1:

Variables potentiellement confondantes Définition	Catégories	Sources des données			
		RAMQ	MED-ÉCHO	ISQ	Questionnaire
<b>Les variables sociodémographiques</b>					
Âge de la mère à l'accouchement	Continue ou en catégories: ≤ 18 ans 19–25 ans 26–34 ans ≥ 35 ans	X	X		
L'obésité maternelle (IMC ≥ 30 kg/ m <sup>2</sup> )	Catégorie de référence: IMC < 25 kg/ m <sup>2</sup>				X
L'ethnicité	Caucasien vs. Autres				X
Le revenu familial	Catégorie de référence: ≤ 30 000 \$CAN				X
Le lieu de résidence	Urbain vs. Rurale	X			
L'état matrimonial	Vivant avec un partenaire vs. Seule			X	X
<b>Variables liées à l'état de santé de la mère et ses habitudes de vie dans l'année précédant la grossesse</b>					
Tabagisme : le tabagisme d'apprendre la grossesse avant la grossesse	Oui vs. Non				X

La consommation d'alcool : la consommation régulière d'alcool avant d'apprendre la grossesse	Oui vs. Non				X
La consommation de caféine : la consommation de caféine avant d'apprendre la grossesse	Oui vs. Non				X
La supplémentation en acide folique avant d'apprendre la grossesse ou durant la grossesse	Oui vs. Non				X
Le nombre de naissances vivantes précédentes	Catégorie de référence: aucune '0'			X	
La sous-fertilité (il s'agit d'une grossesse planifiée avec temps jusqu'à la grossesse > 6 mois (définition utilisée dans les cliniques de fertilité au Québec [429]))	Oui vs. Non				X
Diagnostic de diabète mellitus (codes CIM-9: 250.0-250.9, 271.4, 790.2 ou CIM-10: E10-E14, R730) dans l'année précédant la grossesse	Oui vs. Non	X			
Traitement à la metformine avant	Oui vs. Non				X

d'apprendre la grossesse					
Diagnostic d'hypertension chronique (codes CIM-9: ICD-9: 401.0-405.9, 362.1; 416.0; 437.2, 769.2; ou CIM-10: I10-I15, H350, I270, I674, R030) dans l'année précédant la grossesse	Oui vs. Non	X			
<b>Variables relatives aux traitements d'infertilité reçus</b>					
La spécialité de médecin traitant	Omnipraticien Obstétricien/Gynécologue Spécialiste de fertilité				X
Nombre d'embryons transférés	Aucun embryon 2 ≥ 3				X
La réduction spontanée ou/et sélective d'embryons durant la grossesse	Oui vs. Non				X
Le suivi des traitements de fertilité	Oui vs. Non				X
L'âge gestationnel à la naissance (semaines)	Continue		X	X	
La prématurité : une naissance avant la 37ième semaine de gestation	Oui vs. Non		X	X	

#### 4.2.6 Taille d'échantillon

Sur la base d'une moyenne de 80 000 naissances par année au Québec [430], nous avons estimé approximativement un total de 240 000 naissances vivantes au cours de la période de l'étude (2006-2008). En considérant un taux minimale de naissances multiples de 2% [431], nous avons estimé le nombre de naissances multiples (cas) au cours de la période de l'étude à 4 800. En considérant un ratio de 3 témoins pour chaque cas, nous avons estimé le nombre des témoins- naissances simples (un seul bébé) à 14 400 naissances, sélectionnées aléatoirement, durant la même période. Le ratio 3 témoins par cas augmente significativement et suffisamment la puissance statistique à détecter un effet statistiquement significatif s'il existe à un coût raisonnable [432]. À partir de cette population de cas et témoins, nous inclurons ceux satisfaisant les critères d'éligibilité et d'appariement (voir section 4.2.2). Les données nécessaires couvrant la période de 24 mois avant l'accouchement (la période de gestation + 12 mois avant la date de conception) jusqu'à la fin de l'étude ont été demandées à la RAMQ, Med-Écho et ISQ.

Le questionnaire auto-administré sera éventuellement envoyé à toutes les mères des cas (4 800 femmes) et témoins (14 400 femmes). Basé sur des taux de réponse à un questionnaire auto-administré dans des études similaires d'environ 40%, nous avons anticipé une population à l'étude composée de 7 680 naissances (1 920 cas et 5 760 témoins).

La taille de l'échantillon pour une étude cas-témoin avec une puissance  $(1 - \beta) = 80\%$  et un seuil de signification  $\alpha = 5\%$  était estimé à 2 582 cas. Ce nombre de cas serait suffisant pour détecter un risque ratio = 1.5 avec un risque de base de 2% [433]. Un échantillon de 1 247 cas serait nécessaire, lorsque le risque ratio = 1.75[433].

#### 4.2.7 Analyses statistiques

Les caractéristiques sociodémographiques et l'état de santé des femmes ayant eu des grossesses simples et multiples en fonction de l'utilisation ou non de la SO seule, de l'IIU et des TRA ont été rapportées à l'aide de statistiques descriptives utilisant les tests statistiques  $\chi^2$  pour les variables catégorielles. Les moyennes des variables continues ont été comparées en utilisant les tests *T de student*. Trois modèles de régression logistique multivariée non-conditionnelles ont été produits selon la définition de l'exposition (tout type de PMA, chaque type de traitement séparé) et selon le groupe comparateur (les utilisatrices de la SO seule ont été utilisées comme groupe de référence). Les résultats ont été exprimés en rapport de cotes (OR) avec un intervalle de confiance (IC) à 95 % correspondant. Dans les modèles 1 et 2, les OR (bruts et ajustés) comparent l'utilisation de tout type de la PMA ainsi que chaque modalité de la PMA, respectivement, à aucune exposition (les grossesses conçues spontanément). Dans le modèle 3, les OR (bruts et ajustés) comparent l'utilisation de l'IIU et de TRA à un groupe exposé à la SO seule. Le modèle de régression logistique non-conditionnelle, par une fonction logit, peut estimer l'effet de variables indépendantes (incluant l'exposition et les variables potentiellement confondantes) sur des variables dichotomiques telles que les grossesses multiples. Le choix des variables confondantes à inclure dans chaque modèle de régression final a été basé principalement sur 1) la revue de la littérature, 2) la disponibilité des données, et 3) la force de l'association entre le facteur évalué et l'issue. Pour ce faire, des analyses univariées, utilisant un modèle de régression logistique univariée, ont été réalisées pour quantifier les associations indépendantes entre chaque facteur confondant potentiel et les naissances multiples. Des analyses additionnelles ont été faites et visaient à quantifier le risque de naissances gémellaire et de naissances de triplés et quadruplés associé à l'utilisation de chaque type de traitement de

la PMA. Trois analyses de sensibilité non publiées dans l'article de Chaabane et al. (2015) [434] ont été réalisées. Une première analyse descriptive visant l'exploration des différences d'utilisation de chaque stimulant ovarien (e.g. CC, Femara, Tamoxifen) utilisés seuls ou en combinaison avec d'autres thérapies adjuvantes ou d'autres modalités de la PMA entre les cas et les témoins de l'étude. Une deuxième analyse a été réalisée afin de quantifier le risque de naissance multiple associé à l'utilisation des stimulants ovariens oraux et injectables séparément comparativement à une CS. Une troisième analyse a été réalisée afin de quantifier le risque de naissances multiples associé à l'utilisation des stimulants ovariens injectables comparativement à l'utilisation des stimulants ovariens oraux. Afin de vérifier la généralisabilité des résultats de l'étude, les répondantes et les non-répondantes au questionnaire auto-administré ont été comparées en ce qui concerne leurs caractéristiques sociodémographiques.

Les variables manquantes ont été remplacées par des valeurs générées en utilisant la méthode d'imputation aléatoire. Cette méthode consiste à assigner une valeur aléatoire aux données manquantes selon la distribution normale générée à partir des valeurs non manquantes de la variable concernée dans l'échantillon[435]. Le taux des données manquantes était inférieur à 3%. Une probabilité critique (p-value) inférieure à 0,05 a été considérée statistiquement significative. Toutes les analyses statistiques étaient bilatérales et ont été réalisées avec le logiciel SAS (version 9.2, SAS Institute, Cary, NC).

#### **4.3 Méthodologie de l'étude 2 : L'utilisation de la PMA et le risque de MCM - l'étude AtRISK**

Cette étude a été subventionnée par le Drug Safety and Effectiveness Network (DSEN); et les instituts de recherche en santé du Canada (IRSC). Elle a été approuvée par le comité d'éthique de la recherche (CÉR) du CHU Sainte-Justine (Annexe 5). Le couplage des données a

été autorisé par la commission d'accès à l'information (CAI) du Québec (Annexe 6). Par retour du questionnaire, tous les sujets ont donné leur consentement à participer au programme de recherche (Annexe 2).

#### **4.3.1 Devis de l'étude**

Une analyse cas-témoin a été conduite dans la cohorte de naissance décrite à la section 4.2.2 pour quantifier le risque de MCM associé à l'utilisation des différentes modalités de la PMA. Trois analyses indépendantes ont été effectuées: la première a évalué le risque de MCM associé à l'utilisation de toutes les modalités de la PMA combinées; la deuxième a évalué le risque de MCM associé à l'utilisation de chaque modalité de la PMA séparément; et la troisième a comparé le risque de MCM entre les différentes modalités de la PMA.

#### **4.3.2 Population à l'étude**

Pour l'étude 2 de ce programme de recherche, la cohorte des naissances vivantes entre 2006 et 2008, décrite à la section 4.2.2, a été utilisée. Afin d'être en mesure de recevoir, compléter et retourner le questionnaire, toutes les femmes incluses dans cette cohorte étaient en vie, avaient 18 ans et plus, avaient une adresse résidentielle effective et située au Québec et étaient admissibles au régime de la RAMQ. Les femmes incluses avaient reçu un diagnostic ou une procédure liée à un accouchement résultant en au moins une naissance vivante dans la RAMQ, entre le 1er janvier 2006 et le 31 décembre 2008. De même que l'étude 1, les femmes ayant plus qu'un accouchement vivant au cours de la période d'étude n'ont contribué qu'une seule fois à l'analyse de l'étude 2. La grossesse la plus récente a donc été retenue. Dans cette cohorte de femmes ayant accouché et ayant répondu au questionnaire auto-administré, tous les accouchements d'au moins un bébé avec une MCM (les cas) ainsi que tous les accouchements d'un bébé ou plus sans aucune malformation congénitale (les témoins) ont été sélectionnés pour



former la population à l'étude. Cette population a été donc composée de toutes les femmes ayant répondu au questionnaire auto-administré, dans l'étude 1, excluant neuf grossesses exposées à l'IIU sans diagnostic d'infertilité et sans SO préalable (probablement non conduite dans le cadre d'un traitement de l'infertilité) et cinq grossesses avec des bébés ayant des malformations congénitales mineures et incluant 39 nouvelles répondantes au questionnaire auto-administré.

#### **4.3.3 Définition de l'exposition**

Pour l'étude 2, l'exposition a été définie de façon identique à celle utilisée pour l'étude 1 de ce programme de recherche. L'exposition à toute modalité de la PMA a été initialement définie de façon dichotomique. L'utilisation de la PMA a été ensuite catégorisée en trois grandes classes, soient: 1) La SO incluant des stimulants ovariens oraux (Clomid [Sanofi Aventis US, Bridgewater, NJ], Serophene [EMD Serono Inc., Rockland, MA], Nolvadex [AstraZeneca Pharmaceuticals LP, London, UK] et Femara [Novartis, Basel, Switzerland]) ou injectables (Repronex [Ferring Pharmaceuticals Inc, Parsippany, NJ], Menopur [Ferring Pharmaceuticals Inc], Bravelle [Ferring Pharmaceuticals Inc], Gonal-F [EMD Serono Inc.], Luveris [EMD Serono Inc.], et Puregon [Organon, Merck & Co, Kenilworth, NJ]) utilisés seuls, 2) l'IIU utilisée avec la SO; (3) les TRA plus invasives incluant la FIV, la MIV, ICSI, GIFT, TESA, et AH; et 4) les femmes qui avaient conçu spontanément (catégorie de référence). L'ensemble des données sur l'exposition principale à l'étude ont été rapportées par la mère à travers le questionnaire auto-administré.

#### **4.3.4 Définition de l'issue**

Dans la cohorte des accouchements vivants entre 2006 et 2008, le groupe des cas inclut tous les accouchements dont l'issue est un bébé vivant ou plus avec un code diagnostique de MCM,

enregistré à la base de données de la RAMQ ou MED-ECHO, parmi les codes CIM-9 suivants: 740 à 759 à l'exclusion des codes de malformations congénitales mineures: 743.6, 744.1 - 744.4, 744.8, 744.9, 747.0, 747.5, 750.0, 752.4, 752.5, 754.6, 755.0, 755.1, 757.2 à 757.6, 757.8, 757.9 et les codes CIM-10 suivants: Q00-Q99, à l'exclusion des codes de malformations congénitales mineures: Q10, Q16.2, Q17.0-Q17.9, Q18.0- Q18.2, Q18.4-Q18.9, Q25.0, Q27.0, Q38.1, Q51.5, Q51.6, Q52.0-Q52.7, Q53.0-Q53.9, Q66.4-Q66.6, Q69.0-Q699, Q70.0-Q70.9, Q81.0-Q81.9, Q82.1-Q82.9, Q83.0-Q83.9, Q84.0-Q84.9, Q95.0-Q95.2, Q95.4-Q95.5, Q95.9. Les malformations mineures n'ont pas été pris en compte car elles sont susceptibles d'être diagnostiquées de façon sélective [436] avec une possibilité d'un biais de détection et/ou de biais dû à des erreurs de classification de l'issue. Les codes diagnostic CIM-9 et CIM-10 de MCM dans les bases de données de la RAMQ et MED-ECHO ont été validés contre les dossiers des patients [390]. Les différentes MCM ont été regroupées selon le système et organe du corps humain affecté tel que recommandé par la classification internationale des maladies, validé par l'OMS, comme suit: les anomalies du système nerveux central (ICD-9: 740-742; CIM-10: Q00-Q07); les anomalies des yeux, des oreilles, du visage et du cou (CIM-9: 743-744; CIM-10: Q11-Q18); les malformations congénitales du système cardiaque (CIM-9: 745-746; CIM-10: Q20-Q24); les anomalies du système circulatoire (CIM-9: 747; CIM-10: Q25-Q28); les anomalies du système respiratoire (CIM-9: 748; CIM-10: Q30- Q34); les anomalies des lèvres avec ou sans la fente palatine (CIM-9: 749; CIM-10: Q35-Q37); les anomalies du système digestif (CIM-9: 750-751; CIM-10: Q38-Q45); les anomalies du système urogénital (CIM-9: 752-753; CIM-10: Q50-Q56 et Q60-Q64); les anomalies du système musculosquelettique (CIM-9: 754-756; CIM-10: Q65-Q79); les anomalies de la peau, des cheveux, et des ongles (CIM-9: 757; CIM-10: Q80-Q84); les anomalies chromosomiques (CIM-9: 758; CIM-10: Q90-Q99); et les malformations

congénitales majeures n'appartenant pas aux groupes cités ci-dessus (CIM-9:759; CIM-10: Q85-Q89).

Un seul bébé par grossesse a été considéré. En ce qui concerne les grossesses multiples donnant naissance à des bébés sans aucune malformation congénitale ou plus qu'un bébé avec une MCM, un des bébés a été aléatoirement sélectionné pour être inclus dans l'étude. Si la grossesse a résulté, à la fois, en une naissance de bébé(s) avec une MCM et d'autre(s) sans MCM, le bébé avec la MCM a été retenu dans l'étude. Un bébé né avec plus qu'une MCM touchant différents systèmes et organes du corps humain, a été considéré dans les analyses de chaque système ou organe affecté correspondant. Un bébé né avec plus qu'une MCM touchant le même système ou organe du corps humain, a été considéré une seule fois dans l'analyse du système et organe du corps humain affecté. Le groupe témoin était composé uniquement de femmes ayant donné naissance à des bébés sans aucune malformation congénitale. Pour les cas et les témoins, la date indexe a été défini comme la date calendrier de l'accouchement. La présence ou non d'un diagnostic de MCM a été évaluée au cours de la première année de vie (à partir de la date index jusqu'à 12 mois après).

### 4.3.5 Variables potentiellement confondantes

Les variables, décrites dans le tableau ci-dessous, ont été considérées potentiellement confondantes dans l'étude 2:

Variables potentiellement confondantes Définition	Catégories	Sources des données			
		RAMQ	MED-ÉCHO	ISQ	Questionnaire
<b>Les variables sociodémographiques</b>					
Âge de la mère à l'accouchement	≤ 18 ans	X	X		
	19–25 ans				
	26–34 ans				
	≥ 35 ans				
L'obésité maternelle (IMC ≥ 30 kg/ m <sup>2</sup> )	Oui vs. Non				X
L'ethnicité	Caucasien vs. Autres				X
Le revenu familial par année	Catégorie de référence: ≤ 30 000\$CAN				X
Le lieu de résidence	Urbain vs. Rurale	X			
<b>Variables liées à l'état de santé de la mère et ses habitudes de vie avant ou durant la grossesse</b>					
La sous-fertilité (il s'agit d'une grossesse planifiée avec un temps jusqu'à la grossesse > 6 mois (définition utilisée dans les cliniques de fertilité au Québec [429])	Oui vs. Non				X
Diagnostic de diabète mellitus ou gestationnel (codes CIM-9: 250.0-250.9, 271.4, 790.2, 648.0-648.8, ou CIM-10: E10-E14, R730, O243, O998)	Oui vs. Non	X			X (diabète gestationnel)
Diagnostic d'hypertension chronique ou gestationnelle (codes CIM-9: ICD-9: 401.0-405.9, 642.0-642.9, 362.1,	Oui vs. Non	X			X (hypertension gestationnelle)

416.0, 437.2, 769.2, ou CIM-10: I10-I15, O10-O16, H350, I270, I674, R030)					
La supplémentation en acide folique : consommation régulière ou occasionnelle de suppléments d'acide folique avant ou durant la grossesse	Oui vs. Non				X
Tabagisme : le tabagisme avant d'apprendre la grossesse ou durant la grossesse	Oui vs. Non				X
La consommation d'alcool: la consommation régulière d'alcool avant d'apprendre la grossesse ou durant la grossesse	Oui vs. Non				X
La consommation de caféine : la consommation de caféine avant d'apprendre la grossesse ou durant la grossesse	Oui vs. Non				X
La consommation de drogue illicite : la consommation de drogues douces ou dures durant la grossesse	Oui vs. Non				X
Médicaments en vente libre: la consommation régulière ou occasionnelle de médicaments en vente libre durant la grossesse	Oui vs. Non				X
Médicaments prescrits: la consommation de médicaments prescrits durant la grossesse	Oui vs. Non				X
Amniocentèse durant la grossesse	Oui vs. Non				X

La parité : le nombre de naissances vivantes précédentes	≥1 vs. Aucune '0'			X	
Le type de grossesse incluse dans l'étude	Multiple vs. Simple	X			
La prématurité : une naissance avant la 37ième semaine de gestation	Oui vs. Non		X	X	

#### 4.3.6 Analyses statistiques

Les caractéristiques sociodémographiques et l'état de santé des femmes ayant donné naissance à des bébés avec une MCM ou sans aucune malformation congénitale en fonction de l'utilisation ou non de stimulants ovariens seuls (Oraux, injectables ou une combinaison), d'IUI et de TRA ont été rapportés à l'aide de statistiques descriptives utilisant les tests statistiques  $\chi^2$  pour les variables catégorielles. Les moyennes des variables continues ont été comparées en utilisant les tests *T de student*. Trois modèles de régression logistique multivariée non-conditionnelles ont été produits selon la définition de l'exposition (tout type de PMA, chaque type de traitement séparé) et selon le groupe comparateur (les utilisatrices de la SO seule sont utilisées comme groupe de référence). Les résultats ont été exprimés en rapport de cotes (OR) avec un intervalle de confiance (IC) à 95 % correspondant. Dans les modèles 1 et 2, les OR (bruts et ajustés) ont comparé l'utilisation de tout type de PMA ainsi que chaque modalité de la PMA, respectivement, à aucune exposition (les grossesses vivantes conçues spontanément). Pour davantage contrôler le biais d'indication potentiel, nos dernières analyses ont été restreintes à une cohorte des grossesses vivantes conçues à l'aide de la PMA suite à des problèmes d'infertilité. Pour ce faire, dans le modèle 3, les OR (bruts et ajustés) ont comparé l'utilisation de l'IUI et de TRA à un groupe exposé aux SO utilisés seuls. Le modèle de régression logistique

non-conditionnelle, par une fonction logit, peut estimer l'effet de variables indépendantes (incluant l'exposition et les variables confondantes) sur des variables dépendantes dichotomiques tel que les MCM. Le choix des variables potentiellement confondantes à inclure dans chaque modèle de régression final a été basé principalement sur 1) la revue de la littérature, 2) la disponibilité des données, et 3) la force de l'association entre le facteur évalué et l'issue. Pour ce faire, des analyses univariées, utilisant un modèle de régression logistique univariée, ont été réalisées pour quantifier les associations indépendantes entre chaque facteur confondant potentiel et les MCM. Des analyses descriptives des 12 groupes de MCM selon le statut d'exposition ont été réalisées. Deux analyses de sensibilité publiées dans les suppléments de l'article de Chaabane et coll. (2016) [437] ont été réalisées. Une première analyse visait l'évaluation de l'effet confondant et/ou modificateur potentiel du type de naissance. Pour ce faire, le risque de tout type de MCM a été évalué dans la strate des naissances multiples et celle des naissances simples et a été comparé à celui obtenu dans l'ensemble de la cohorte. Dans la deuxième analyse, une évaluation du risque de MCM selon le système et organe du corps humain affecté a été effectuée dans le but de pointer des associations plus spécifiques. Le risque des MCM les plus prévalentes, soient les malformations cardiovasculaires, urogénitales et musculosquelettiques, a été évalué selon les trois modèles décrits ci-dessus dans la sous-cohorte des grossesses simples (non publié, section 5.2.8.2), multiples (non publié, section 5.2.8.2) et la cohorte globale. Des analyses de sensibilité additionnelles non publiées ont été effectuées afin d'évaluer le risque de MCM associé à l'utilisation des stimulants ovariens oraux et injectables (section 5.2.8.1).

En utilisant la même méthode de l'étude 1 (section 4.2.6), les valeurs manquantes de certaines variables ont été remplacées par la méthode de l'imputation aléatoire en utilisant la

distribution de la variable chez les patients ayant des données complètes. Cette méthode permet la conservation de la distribution de la variable observée dans l'échantillon avec des valeurs non manquantes. Le taux des données manquantes était inférieur à 3%. Une probabilité critique (p-value) inférieure à 0,05 a été considérée statistiquement significative. Toutes les analyses statistiques étaient bilatérales et ont été réalisées avec le logiciel SAS (version 9.2, SAS Institute, Cary, NC).

#### **4.4 Méthodologie de l'étude 3 : La méta-analyse sur l'utilisation de la PMA et le risque d'issues périnatales - l'étude ARTRev**

Cette étude a été subventionnée par les instituts de recherche en santé du Canada (IRSC). Elle a été approuvée par le comité d'éthique de la recherche (CÉR) du CHU Sainte-Justine (Annexe 5). Cette revue systématique avec méta-analyse a été rapportée selon lignes directrices du 'Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis' (PRISMA) [438]. Il s'agit d'un guide qui liste tous les éléments qui doivent être rapportés lors de la conduite d'une revue systématique et une méta-analyse. La liste PRISMA complétée est présentée dans l'annexe 4.

##### **4.4.1 Sources de données**

Dans le but de répertorier l'ensemble des études potentiellement admissibles à être incluses dans cette revue systématique, les principales bases de données bibliographiques suivantes ont été consultées:

- MEDLINE (1966 à 2014);
- EMBASE (1974 à 2014);
- Cochrane Central Register of Controlled Trials (1966 à 2014).



Nous avons également cherché dans les bases de données bibliographiques de POPLINE (POPulation information onLINE) et PubMed pour des données spécialisées en santé de la reproduction et des publications en cours d'indexation, respectivement.

Bien que la littérature dite « grise », c'est-à-dire la littérature non accessible via les bases de données bibliographiques, n'a pas été systématiquement cherchée, plusieurs stratégies ont été adoptées afin de capturer toutes les études pertinentes. Une recherche manuelle a été effectuée dans les bibliographies des études pertinentes ainsi que les revues de la littérature afin de recueillir des données publiées ou non publiées. Des efforts ont été déployés afin de collecter les données appropriées à inclure dans la revue systématique, en contactant les auteurs des références non publiées sous forme d'article complet (les résumés et les actes de colloque, les lettres aux éditeurs, etc.). Les spécialistes de l'infertilité, co-auteurs sur ce programme de recherche, ont été consultés afin d'identifier d'autres études potentiellement pertinentes, publiées ou non, qui n'avaient pas été capturées par nos différentes stratégies de recherche.

#### **4.4.2 Stratégies de recherche**

Les bases de données bibliographiques, dans la plateforme OVID ont été interrogées en utilisant des stratégies de recherche qui contenaient des termes MeSH (ces termes étant associés à un vocabulaire prédéfini utilisé pour l'indexage des articles scientifiques dans les bases de données électroniques) ainsi que des mots-clés en texte libre. La liste de tous les médicaments et procédures qui pourraient être utilisés lors des différents protocoles de SO et des TRA ont été établies en collaboration avec une spécialiste de l'infertilité et de l'endocrinologie de la reproduction (P.M). Les mots-clés utilisés comprenaient les dénominations communes internationales (DCI) des médicaments (stimulants ovariens et les thérapies adjuvantes) telle qu'établies par l'organisation mondiale de la santé (OMS). Des termes liés à l'IIU, la SO,

l'insémination artificielle, la FIV avec ou sans la MIV, l'IICS ainsi que d'autres procédures incluant le GIFT, ZIFT et AH, ont été utilisés. Les publications obtenues ont été reliées par la fonction 'AND' à celles portant sur les grossesses/naissances multiples ou les différents types de malformations congénitales obtenus par recherche électronique. La stratégie de recherche utilisée dans MEDLINE a été adaptée aux autres bases de données bibliographiques interrogées selon l'indexation utilisée. Toutes les stratégies de recherche ont été élaborées avec la collaboration d'un bibliothécaire qualifié et publiés dans les suppléments de l'article.

Le modèle PICOS ('Population', 'Intervention', 'Comparator', 'Outcome', 'Study design') a été utilisé pour définir la question de recherche et établir les critères de sélection cités ci-dessous.

Pour être incluses dans la revue systématique, les études devaient respecter les critères suivants:

- La population : l'étude doit inclure des grossesses ou des naissances conçus d'adultes fertiles ou sous-fertiles/infertiles. Les études menées chez les adolescents et les couples fertiles du même sexe ont été exclues;
- L'intervention: l'étude doit évaluer au moins deux groupes d'exposition parmi les quatre groupes suivants:
  - Tout type de SO utilisés sans IIU ni TRA. Les SO peuvent être utilisés avec ou sans un agent pour le contrôle de l'ovulation ou le développement folliculaire;
  - L'insémination intra-utérine utilisée avec ou sans un SO ou un agent de fertilité;
  - La FIV utilisée avec ou sans un SO ou agent de fertilité et toutes les procédures qui lui sont liées;
  - Une CS sans aucun type de traitement de PMA
- L'outcome/l'issue : l'étude doit inclure au moins une issue de grossesse parmi les issues suivantes:
  - Les grossesses multiples / naissance (jumeaux et pour la grossesse haute);
  - Tout type de MCM évalué dans un seul groupe ou séparément;
- Le comparateur: L'étude doit avoir utilisé un des groupes de comparaison suivants:
  - En ce qui concerne l'exposition, avoir un groupe de comparaison parmi les groupes suivants:
    - Les grossesses conçues naturellement (conçues spontanément sans aucun type de traitement de fertilité);

- Les grossesses conçues à l'aide d'autres traitements de fertilité;
- En ce qui concerne l'issue de grossesse;
  - Le groupe de comparaison devrait inclure seulement les grossesses ou naissances simples lorsque les grossesses ou naissances multiples représentent le sujet de l'étude
  - Le groupe de comparaison devrait inclure un des groupes suivants lorsque les MCM représentent le sujet de l'étude:
    - Les grossesses ayant donné naissance à un ou plusieurs bébés sans aucune MC mineure ou majeure;
    - Les grossesses ayant donné naissance à un ou plusieurs bébés avec une MC autre que celle à l'étude;
- Study design / devis de l'étude: l'étude doit avoir un devis de cohorte rétrospective ou prospective, de cas-témoin, d'ERC, d'essai clinique contrôlé ou quasi-randomisé ou d'étude avec groupe témoin.

Seules les études publiées sur des sujets humains dans la langue française ou anglaise ont été incluses. Les publications multiples d'une même étude ont été considérées comme une seule étude. Dans les essais cliniques contrôlés, seule la population des femmes ayant conçu (grossesses cliniques, grossesses en cours, naissances vivantes ou mortinaissances) a été considéré. Les échecs de grossesses ont été donc exclus. Comme les traitements de la PMA sont utilisés dans la période périconceptionnelle, aucune fenêtre d'exposition ni de durée d'exposition ou de nombre de cycle de traitement n'a été fixé. Nous avons considéré comme données qui se chevauchent deux résultats basés sur la même exposition, comparateur, issue de grossesse, pays ou base de données et période d'étude. En cas de chevauchement des données, seule l'étude la plus récente ou portant sur l'ensemble de données le plus large a été retenue. Afin de ne pas perdre de l'information, les publications avec un groupe d'exposition mixte (SO, IIU et TRA dans un seul groupe) ont été retenues dans un groupe distinct pour les présenter ultérieurement. Si des données pertinentes ont été publiées dans un commentaire ou une lettre à l'éditeur, l'auteur de correspondance a été contacté pour une version complète de l'article ou

pour plus de détails. La publication a été exclue si des données pertinentes n'ont pas été obtenues. Les études avec des données manquantes sur le groupe de comparaison, où le traitement hormonal n'a pas été utilisé pour le traitement de l'infertilité, où l'intervention n'a pas été suffisamment décrite, où la comparaison entre les groupes a été basée sur l'étiologie de l'infertilité ou sur des traitements précédents, ou si les données étaient insuffisantes pour calculer les estimés dans chaque groupe ont été exclues. Les études où aucun événement (issue) n'a été rapporté dans l'un des groupes comparés ont été exclues de la méta-analyse. Une liste des études exclues est disponible dans le Supplément 6 de la publication de l'étude 3.

#### **4.4.3 Processus de sélection des études**

Afin de sélectionner les études à inclure dans la revue systématique, une première évaluation des titres et des abrégés des études répertoriées a été effectuée. Suite à la collecte de la version la plus complète disponible des études potentiellement admissibles, les critères de sélection ont été vérifiés par deux évaluateurs indépendants (Sonia Chaabane et Anick Bérard). L'admissibilité d'une étude a été jugée de façon standard par rapport au type d'intervention, de participants, de comparateur, et de l'issue de grossesse. La raison d'exclusion d'une étude était définie comme le premier critère non satisfait. Les études exclues ont été listées et les raisons d'exclusion ont été décrites. Aucune information n'a été cachée aux évaluateurs, c'est-à-dire que ceux-ci n'étaient pas « aveugles » à certaines informations, comme par exemple les résultats de l'étude ou les auteurs. Les désaccords entre les évaluateurs ont été résolus par une discussion visant à atteindre un consensus. Si une ou plusieurs informations nécessaires à l'évaluation de l'admissibilité d'une étude étaient manquantes, l'auteur de correspondance de cette étude a été contacté par courrier électronique. Afin de documenter le processus d'inclusion et d'exclusion des études à chaque étape de la revue systématique, le nombre total d'études potentiellement

admissibles répertoriées dans les bases de données bibliographiques (excluant les doublons), le nombre d'études dont la l'admissibilité a été évaluée, le nombre total d'études obtenues par recherche manuelle et suivant à la mise à jour de la stratégie de recherche, le nombre d'études pour lesquelles le texte complet a été évalué en regard des critères de sélection ainsi que le nombre total d'études incluses dans la revue systématique ont été rapportés dans un diagramme de flux (« PRISMA Flow chart ») dans la version publiée de l'étude.

#### **4.4.4 Variables dépendantes (issues de recherche)**

Les issues de recherche d'intérêt comprenaient :

1. Les grossesses ou naissances multiples définies comme étant des grossesses ou des naissances de jumeaux, triplés, quadruplés ou plus. Le statut de multiplicité a généralement été identifié au début de la grossesse ou à la naissance.
2. Une malformation congénitale définie comme étant une anomalie de la structure, de la fonction ou du métabolisme du corps qui est présente à la naissance et entraîne une invalidité physique ou mentale, ou est fatale. Les MCM ont été rapportées telles que définies dans l'étude. Pour effectuer la méta-analyse, les MCM ont été catégorisée en utilisant le système de classification basé sur les codes CIM-9 suivants: 740 à 759 à l'exclusion des codes de malformations congénitales mineures: 743.6, 744.1 - 744.4, 744.8, 744.9, 747.0, 747.5, 750.0, 752.4, 752.5, 754.6, 755.0, 755.1, 757.2 à 757.6, 757.8, 757.9 et les codes CIM-10 suivants: Q00-Q99, à l'exclusion des codes de malformations congénitales mineures: Q10, Q16.2, Q17.0-Q17.9, Q18.0- Q18.2, Q18.4-Q18.9, Q25.0, Q27.0, Q38.1, Q51.5, Q51.6, Q52.0-Q52.7, Q53.0-Q53.9, Q66.4-Q66.6, Q69.0-Q699, Q70.0-Q70.9, Q81.0-Q81.9, Q82.1-Q82.9, Q83.0-Q83.9, Q84.0-Q84.9, Q95.0-Q95.2, Q95.4-Q95.5, Q95.9. Les différentes MCM ont été regroupées selon le système et organe

du corps humain affecté tel que recommandé par la classification internationale des maladies, validé par l'OMS, comme suit: les anomalies du système nerveux central (ICD-9: 740-742; CIM-10: Q00-Q07); les anomalies des yeux, des oreilles, du visage et du cou (CIM-9: 743-744; CIM-10: Q11-Q18); les malformations congénitales du système cardiaque (CIM-9: 745-746; CIM-10: Q20-Q24); les anomalies du système circulatoire (CIM-9: 747; CIM-10: Q25-Q28); les anomalies du système respiratoire (CIM-9: 748; CIM-10: Q30- Q34); les anomalies des lèvres avec ou sans la fente palatine (CIM-9: 749; CIM-10: Q35-Q37); les anomalies du système digestif (CIM-9: 750-751; CIM-10: Q38-Q45); les anomalies du système urogénital (CIM-9: 752-753; CIM-10: Q50-Q56 et Q60-Q64); les anomalies musculosquelettiques (CIM-9: 754-756; CIM-10: Q65-Q79); les anomalies de la peau, des cheveux, et des ongles (CIM-9: 757; CIM-10: Q80-Q84); les anomalies chromosomiques (CIM-9: 758; CIM-10: Q90-Q99); et des malformations congénitales majeures n'appartenant pas aux groupes cités ci-dessus (CIM-9:759; CIM-10: Q85-Q89). Les anomalies chromosomiques sont peu susceptibles d'être liées à utilisation de la PMA. En revanche, si un résultat sur le risque des anomalies chromosomiques était trouvé dans les études incluses, ce dernier était rapporté dans le cadre du recensement de toute donnée disponible dans la littérature : mais il a cependant été exclu de la méta-analyse.

#### **4.4.5 Extraction des données**

Les caractéristiques et les résultats de chacune des études pertinentes ont été extraits par deux évaluateurs indépendants (Sonia Chaabane et Anick Bérard) en utilisant un formulaire standardisé d'extraction des données. Les désaccords entre les évaluateurs ont été résolus par une discussion visant à atteindre un consensus. Les données extraites et rapportées pour chaque

étude étaient les suivantes: le nom du premier auteur ainsi que l'année de publication, le pays dans lequel l'étude a été réalisée et/ou la source des données, la période de l'étude, le devis de l'étude, la taille et le type de la population incluse, la nature de l'issue de grossesse et sa description, le type des traitements de la PMA, le dosage de la SO utilisée, le groupe de comparaison utilisé, les facteurs de confusion considérés dans l'ajustement ou la stratification, le nombre et la proportion de la population à l'étude ayant développé l'issue d'intérêt dans le groupe exposé ainsi que le groupe non-exposé, la mesure de l'association RR ou OR rapportés ou calculés avec les IC correspondants pour chaque strate incluse.

#### **4.4.6 Évaluation du risque de biais dans les études sélectionnées**

La qualité méthodologique de chaque étude incluse dans la revue systématique a été évaluée par deux évaluateurs indépendants (Sonia Chaabane et Anick Bérard). Ce processus a impliqué dix réviseurs (Anick Bérard, Lucie Blais, Patricia Monnier, Jaquetta M Trasler, Fabiano Santos, Sonia Chaabane, Odile Sheehy, Flory Tsobo Muanda, Takoua Boukris, et Fatiha Karam) ayant des expertises en pharmacoépidémiologie, biostatistique, génétique développementale, et/ou spécialistes de l'infertilité. Les désaccords entre les évaluateurs ont été résolus par une discussion visant à atteindre un consensus. Le risque de biais dans les ERC a été évalué en utilisant l'outil recommandé par la collaboration Cochrane 'The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials (ROB)' [439]. Cet outil couvre six domaines de biais potentiels: 1) le biais de sélection (génération de séquence/méthode de randomisation), 2) biais de performance (dissimulation de l'allocation à chaque groupe), 3) le biais de détection (aveuglement des participants et du personnel), 4) le biais d'attrition (déclaration incomplète des données relatives aux issues à l'étude), 5) le biais de déclaration

(déclaration sélective des issues/résultats), et 6) d'autres biais (autre source de biais qui n'ont pas été couverts dans les autres domaines). Dans chaque domaine, les évaluations ont été faites pour un ou plusieurs éléments, qui pourraient couvrir différents aspects du domaine ou des issues différentes. Une description complète de cet outil est incluse à l'annexe 4. Pour un domaine donné, une étude a été considérée comme ayant un faible risque de biais si le domaine a été correctement adressé et un risque élevé de biais dans le cas contraire. Si le domaine n'a pas été clairement adressé, le risque de biais a été considéré comme incertain. Sur la base des considérations théoriques et empiriques [439-442], les ERC avec une génération inadéquate de séquence aléatoire (domaine 1), une dissimulation inadéquate de l'allocation à chaque groupe (domaine 2), un aveuglement inadéquat des participants et du personnel (domaine 3), une déclaration incomplète des données/résultats (domaine 4) ou une possibilité d'autres sources de biais (domaine 5) ont été considérés comme présentant un risque élevé de biais. Lorsque l'information fournie sur un de ces cinq domaines n'a pas été suffisante pour permettre un jugement définitif, le risque de biais a été considéré incertain. Lorsque ces cinq domaines étaient adéquatement adressés, le risque de biais a été considéré faible.

La qualité des études observationnelles a été évaluée à l'aide de l'échelle d'évaluation de la qualité du 'Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of non-randomized studies (NOS)' [443], où chaque étude a été évaluée en fonction de huit items regroupées en trois domaines: 1) la sélection des groupes à l'étude (un score maximal de 4), 2) la comparabilité des groupes (un score maximal de 2), et 3) la mesure de l'exposition ou de l'issue d'intérêt (un score maximal de 3). Une étude pourrait avoir un score maximal de neuf si elle adresse adéquatement tous les items de l'évaluation qualité [443]. À notre connaissance, aucun score limite n'a été proposé pour déterminer le risque de biais final de chaque étude en utilisant le



NOS. Comme les trois principaux domaines évalués englobent des éléments relatifs à la validité interne d'une étude, tous les domaines ont été considérés également importants. Une étude avec un score total de huit ou plus sur neuf (89% -100%) a été donc considérée de bonne qualité méthodologique. Une étude avec un score total entre six et sept (67-78%) a été considérée comme ayant une qualité méthodologie acceptable. Une étude avec un score total de cinq ou moins ( $\leq 56\%$ ) a été considérée de faible qualité méthodologique.

#### **4.4.7 Analyses statistiques**

Les analyses statistiques ont été stratifiées en fonction du groupe de comparaison utilisé. L'analyse principale, en ce qui concerne le risque de grossesse multiple, a été réalisée en utilisant les résultats de chaque étude comparativement l'utilisation de la SO seule ou l'IIU avec ou sans SO à: 1) une CS ou 2) une conception utilisant un traitement d'infertilité autre que celui à l'étude. L'analyse principale, en ce qui concerne le risque de MCM, a été réalisée en utilisant les résultats de chaque étude sur l'utilisation de la SO seule ou l'IIU comparée à une CS et utilisant un groupe de comparaison composé de bébés sans aucune malformation congénitale majeure ou mineure. Des analyses additionnelles utilisant un groupe de comparaison incluant des bébés avec d'autres malformations congénitales autres que celles à l'étude ont été réalisées (voir matériel supplément 4 de la version publiée). Même si l'objectif principal de cette méta-analyse n'inclut pas une comparaison des issues de grossesse entre l'utilisation de la SO seuls et l'IIU, lorsque rapporté, ces résultats ont été présentés afin de fournir une information exhaustive de la littérature trouvée. Deux résultats provenant d'une même publication, sur les mêmes expositions et/ou issue de recherche, mais provenant de sous-cohortes différentes (e.g. le risque de MCM dans la sous-cohorte de singletons et la sous-cohorte de naissances multiples dans l'étude de Sagot et al., 2012 [372]) ont été considérés comme deux résultats indépendants et ont été inclus

dans la méta-analyse. Une estimation de la taille de l'effet a été considérée ajustée pour la confusion, marquée par une étoile '\*' dans les 'Forest Plots', si les facteurs confondants potentiels étaient équilibrés entre les groupes des exposées et des non exposées dans les ERC, ou si un ajustement ou un appariement pour des facteurs confondants potentiels avait été fait dans les études non-randomisées. Toute estimation du risque d'une issue de recherche non-ajustée, dans les études non-randomisées, a été considéré comme une estimation brute.

Les estimés du risque de grossesse multiple ou de MCM extraits de chaque étude étaient essentiellement des OR, ou les RR ainsi que leurs IC à 95% correspondants. Étant donné que les issues de recherche étudiées étaient plutôt rares dans la population générale, nous avons considéré que le OR fournirait une approximation raisonnable du RR [444]. Les RR et les OR ont donc été considérés équivalents lorsque regroupés ensemble dans la méta-analyse. Le terme RR a été utilisé dans les 'Forest Plots' pour désigner ces deux mesures d'association.

Lorsque l'estimé du risque des issues de recherche n'a pas été rapportée dans l'article, le RR et l'IC à 95% correspondant ont été calculé à l'aide de la méthode de chi carré de Mantel-Haenszel [445] en utilisant les données brutes fournies. Les estimés du risque ajusté pour la confusion ont été priorisés sur des estimés brutes (minimisation du biais de confusion). Les estimés portant sur l'ensemble de la cohorte ont été préférés aux estimés portant sur un sous-groupe de la cohorte (meilleure la puissance statistique). Toutefois, lorsque seuls les résultats portant sur les sous-groupes de la cohorte ont été rapportés, l'estimé qui répondait aux critères de sélection a été utilisé. Les estimés portant sur l'utilisation de tout type de SO utilisée seule ont été priorisés sur les estimés portant sur un type spécifique de SO pour l'analyse principale (exposition plus comparable entre les études incluses). Des analyses additionnelles sur l'utilisation du CC et le risque des deux issues de recherche ont aussi été rapportées. Si seuls

des estimés portant sur l'utilisation des stimulants ovariens spécifiques ont été rapporté (e.g. un estimé de l'utilisation du CC et un autre pour le létrozole), ils ont été combinés en une seule mesure du risque qui a été utilisée dans l'analyse principale afin d'éviter un dénombrement répété du groupe de comparaison. Si seuls les estimés du risque de MCM liés au même système et organe du corps humain (e.g. anencéphalie et spina bifida liée à des malformations du système nerveux) ont été rapportés dans l'étude (e.g. Reefhuis J, 2011), ces derniers ont été combinés en une seule mesure du risque utilisée dans l'analyse de la classe de MCM correspondante afin de satisfaire le postulat d'indépendance entre les unités d'analyse.

Étant donné la variabilité clinique (des différences au niveau de la population à l'étude, des types de traitements de la PMA et la définition des issues de recherche) ainsi que la variabilité méthodologique (différence au niveau des devis d'études et du risque de biais) entre les études incluses, il a été présumé que l'effet estimé de l'exposition d'intérêt n'était pas identique d'une étude à l'autre mais suivait une même distribution [446]. Un modèle à effets aléatoires ('DerSimonian and Laird random effect model') a donc été utilisé afin de combiner les estimés du risque pour la méta-analyse [446]. Ce modèle assume que les études incluses dans la méta-analyse ne proviennent pas d'une population homogène et a l'avantage de prendre en compte la variance intra et inter-étude dans le calcul de l'estimé combiné [447].

La présence d'hétérogénéité dans les groupes d'études ciblant le même type d'exposition et issues de recherche a été évaluée à l'aide de la statistique du chi-carré (aussi appelée statistique Q) et a été quantifiée en utilisant la statistique  $I^2$ . La statistique Q indique s'il y a présence ou non d'hétérogénéité entre les études, tandis que la statistique  $I^2$  indique quant à elle la proportion de la variabilité entre les études qui est due aux différences entre les études plutôt qu'au hasard [446]. De façon générale, une statistique Q ayant une valeur de p supérieure à 0,10

indique l'absence d'hétérogénéité importante [446]. Le groupe Cochrane suggère la présence d'une hétérogénéité légère pour une valeur de la statistique  $I^2$  variant entre 0% et 40% , une hétérogénéité modérée pour une valeur de la statistique  $I^2$  variant entre 30% et 60%, une hétérogénéité substantielle pour une valeur de la statistique  $I^2$  variant entre 50% et 90% et d'une hétérogénéité considérable pour une valeur de la statistique  $I^2$  variant entre 75% et 100% [446]. Dans le cadre des analyses secondaires, les sources possibles d'hétérogénéité entre les différentes études incluses dans la revue systématique ont été explorées lorsque la valeur de la statistique  $I^2$  était supérieure à 50%.

Le test de 'Galbraith Plot' a été utilisé afin d'identifier, graphiquement, les études potentiellement à l'origine d'une hétérogénéité élevée [448]. L'impact de l'exclusion de ces études sur les estimés combinés du risque a été vérifié. Dans le cadre des analyses de sensibilité, l'impact de l'ajustement pour la confusion (par exclusion des estimés du risque non ajustés) et du devis de recherche utilisé (analyse de sous-groupe selon le devis) sur les résultats ont été vérifiés. La présence d'un biais de publication a été, graphiquement, vérifié à l'aide des graphiques 'Funnel Plots'. La méthode de 'Trim and Filled' a été également utilisé pour identifier et corriger pour l'asymétrie graphique observée en présence d'un biais de publication [449]. Toutes les analyses ont été réalisées en utilisant le logiciel STATA version 12.1 (StataCorp LP, College Station, TX, USA).

## **5 Chapitre 5. Résultats-manuscrits**

### **5.1 L'utilisation de la PMA et le risque de naissance multiple – l'étude TWINPREG**

Article publié dans: *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 2015 Oct;213(4): 511.e1-511

Inclut et reproduit avec la permission des coauteurs et des éditeurs (*Annexe 7 et 8*)

**Title: Association between ovarian stimulators with or without intrauterine insemination and assisted reproductive technologies on multiple births.**

Sonia Chaabane, BSc; Odile Sheehy, MSc; Patricia Monnier, MD, PhD; François Bissonnette, MD, FRCSC; Jacquetta M. Trasler, MD, PhD; William Fraser, MD, MSc, FRCSC; Anick Bérard, PhD

From the Research Center (Ms Chaabane, Ms Sheehy, and Dr Bérard) and Department of Obstetrics and Gynecology, CHU Sainte-Justine; Faculties of Pharmacy (Ms Chaabane and Dr Bérard), University of Montreal; University Reproductive Center, Department of Obstetrics and Gynecology, Royal Victoria Hospital (Dr Monnier); Departments of Pediatrics, Human Genetics, and Pharmacology and Therapeutics (Dr Trasler) and Faculty of Medicine (Dr Monnier), McGill University; OVO Fertility Clinic (Dr Bissonnette); and Research Institute, Montreal Children's Hospital of the McGill University Health Center (Dr Trasler), Montreal, Quebec, Canada. Dr Fraser is now affiliated with the Department of Obstetrics and Gynecology of the University of Sherbrooke and not with the Research Center CHU Sainte-Justine.

Received Feb. 10, 2015; revised May 10, 2015; accepted June 10, 2015.

This study was supported by the Drug Safety and Effectiveness Network and the Canadian Institutes of Health Research (CIHR) and a postgraduate bursary from the CIHR-Quebec Training Network in Perinatal Research. A.B. is the holder of a research chair on medications and pregnancy from the Fonds du Québec e Santé. The funding source had no role in the design, analysis, interpretation, or drafting of the manuscript.

F.B. is the director of the OVO Fertility Clinic. The other authors report no conflict of interest. Preliminary results were presented as a poster at the 27nd Annual Scientific Meeting of the International Society for Pharmacoepidemiology, Chicago, IL, Aug. 14-17, 2011; the 51st Annual Scientific Meeting of the Teratology Society, San Diego, CA, June 25-29, 2011; and the annual conference of the Canadian Association for Population Therapeutics, Ottawa, Ontario, Canada, April 17-19, 2011.

Corresponding author: Anick Bérard, PhD. [anick.berard@umontreal.ca](mailto:anick.berard@umontreal.ca).

All rights reserved. \_ <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2015.06.028>

### **5.1.1 Abstract**

#### **Objective**

We sought to quantify the risk of multiple births associated with the use of different modalities of medically assisted reproduction.

#### **Study Design**

We conducted a case-control study using a birth cohort from 2006 through 2009. This cohort was built with the linkage of data obtained by a self-administered questionnaire and medical,

hospital, pharmaceutical, birth, and death databases in Quebec. Cases were pregnancies resulting in multiple live births (International Classification of Diseases, Ninth Revision/International Statistical Classification of Diseases, 10th Revision codes). Each case was matched, on maternal age and year of delivery, with 3 singleton pregnancies (controls) randomly selected among all Quebec singleton pregnancies. Data on the use of different fertility treatments were collected by a self-administered questionnaire. Multiple logistic regression models, adjusted for body mass index, number of previous live births, ethnicity, family income, place of residence, marital status, subfertility, reduction of embryos, diabetes, metformin treatment, folic acid supplementation, and lifestyle factors, were used to calculate the odds ratios (ORs) and confidence intervals (CIs). We evaluated the associations between each type of fertility treatment (ovarian stimulators used alone, intrauterine insemination [IUI] used with ovarian stimulation, and assisted reproductive technologies [ART]) and the risk of multiple births.

## **Results**

A total of 1407 cases of multiple births and 3580 controls were analyzed. More than half of multiple births following medically assisted reproduction (53.6%) occurred among women having used ovarian stimulation with or without IUI. The use of ovarian stimulators alone and IUI with ovarian stimulation increase the risk of multiple births (adjusted OR, 4.5; 95% CI, 3.2–6.4; and adjusted OR, 9.32; 95% CI, 5.60–15.50, respectively) compared to spontaneous conception. The use of invasive ART was associated with a greatly increased risk of multiple births. Among only the 465 women who used medically assisted reproduction for conception, the use of IUI with ovarian stimulation was associated with an increased risk of multiple births (adjusted OR, 1.98; 95% CI, 1.12–3.49) when compared to ovarian stimulators used alone.

Invasive ART were associated with an increased risk of multiple births (adjusted OR, 6.81; 95% CI, 3.72–12.49) when compared to ovarian stimulators used alone.

## **Conclusion**

Although the risk of multiple births associated with invasive ART can be decreased by elective implementing of single embryo transfer, special attention should be paid to the greatly increased risk associated with ovarian stimulation used alone or with IUI.

Key Words: Assisted reproduction; case-control study; epidemiology; in vitro fertilization; intrauterine insemination; ovarian stimulation; risk of multiple births.

### **5.1.2 Introduction**

Ovarian stimulators are non-invasive fertility treatments used to promote the development and ovulation of >1 mature follicle among subfertile women mainly to increase the likelihood of conception.<sup>1</sup> This treatment can be used alone or in combination with intrauterine insemination (IUI), wherein we increase the numbers of oocytes and sperm together.<sup>2</sup> The ovarian stimulators are also used with other assisted reproductive technologies (ART), such as in vitro fertilization (IVF), which can be used with or without in vitro maturation, intracytoplasmic sperm injection, gamete intrafallopian transfer, and zygote intrafallopian transfer.<sup>3</sup>

Multiple gestations face greater problems than singletons at every stage of pregnancy. Each additional fetus reduces both fetal growth and the duration of gestation,<sup>2</sup> of the most important predictors of fetal and neonatal health.<sup>4</sup> Multiple pregnancies are known to be major



risk factor for preterm birth,<sup>5</sup> low birthweight,<sup>5</sup> major congenital malformations,<sup>6</sup> perinatal mortality, and maternal morbidity.<sup>7, 8 and 9</sup> There is an increase in the number of multiple births in many developed countries.<sup>1, 2, 7 and 10</sup> In Canada, the proportion of multiple births among all births has risen from 2.1% in 1991 to 3.3% in 2011.<sup>11</sup> In Quebec, the multiple birth rate per clinical IVF pregnancy was 29.4% in 2009.<sup>12</sup> Multiple embryos transfer during ART treatments and pregnancies in higher maternal ages are factors leading to an overall increase in the incidence of multiple births.<sup>7, 13 and 14</sup>

The use of ovarian stimulators may lead to the multiple follicular developments in stimulated cycles not involving oocyte manipulation. Indeed, clomiphene or gonadotropin medications are first-line treatment used to stimulate the development and ovulation of >1 mature oocyte in ovulatory women with unexplained or age-related subfertility.<sup>1, 15 and 16</sup> Accurate estimation of the ovarian stimulators and IUI use is difficult to determine because these treatments are not currently recorded in national registries. Consequently, their contribution to multiple births became a challenge. Several studies suggest a contribution of ovarian stimulators and/or IUI use to multiple births after medically assisted conception.<sup>1, 2, 10, 17 and 18</sup> However these studies were not designed to assess the risk of multiple births associated with those treatments.

Quebec is the Canadian province with the second highest number of ART cycles reported<sup>19</sup> and the first government that has introduced a public fertility treatment reimbursement program in Canada.<sup>12</sup> An accurate national assessment of the risk of multiple births associated with the different types of fertility treatments is required to understand the long-term implications of the public funding and for an efficient framing of medical practices.

The objective of this study was to quantify the risk of multiple births associated with medically assisted reproduction, including ovarian stimulators used alone or with IUI or ART. A case-control study was conducted using a database built with the linkage of medical, hospital, pharmaceutical, and birth databases in Quebec together with maternal self-reports on medically assisted reproduction exposures and lifestyle factors.

### **5.1.3 Materials and Methods**

#### *Study design and data sources*

We conducted a case-control study to quantify the association between medically assisted reproduction and the risk of multiple births. We used data built by a random selection of births with at least 1 live born from January 2006 through December 2008 in the Régie de l'Assurance Maladie du Québec (RAMQ) database using International Classification of Diseases, Ninth Revision (ICD-9) and medical procedure codes related to vaginal or cesarean deliveries. Data on the mothers and children after the end of the pregnancy were obtained with the linkage of data from a maternal self-administered questionnaire with 3 administrative databases: RAMQ, Med-Echo, and Institut de la Statistique du Québec (ISQ). The RAMQ provides medical coverage to all 7.8 million Quebec residents and includes information on medical services (diagnoses and procedures) dispensed, emergency department visits, and hospitalizations (date and diagnoses coded using the ICD-9). The Med-Echo database records acute care hospitalizations and includes data on the primary and secondary discharge diagnoses (coded with ICD-9 until the end of 2005 or International Statistical Classification of Diseases, 10th Revision since 2006), date of admission, duration of hospitalization, and treatments received during the stay in the hospital. The ISQ database provides demographic information

on the mother, father, and baby. Comparisons of ISQ data and medical charts have shown ISQ data to be complete and valid.<sup>20</sup>

Additional data were collected via questionnaire administered to all selected mothers to obtain data on medically assisted reproduction utilization (ovarian stimulators, IUI, ART, and medication use during the fertility treatment) and baseline information on lifestyles, sociodemographic status, weight, and height. Information collected by the questionnaire was linked to databases using the Quebec residents' unique identifier numéro d'assurance maladie.

### *Outcome definition*

The births were assigned to the case group if they resulted in >1 live birth to which a validated diagnosis of multiple births (twin births or higher-order multiple births) were assigned at delivery (ICD-9: 6441, 6509-6519, 6580-6649, 6680-6699). Each case was matched on maternal age and year of delivery with 3 singleton live births (controls) randomly selected among all Quebec's singleton live births. The multiplicity status (multiple birth or singleton) of each birth was first obtained from the medical records of the RAMQ and then confirmed by the delivery hospitalization found in Med-Echo database. This information was also validated using the ISQ birth registry and finally by the answer of the mother given in the questionnaire. For both cases and controls, we set the index date as the time of delivery.

By completing the questionnaire, a woman gave her consent to participate in the study.

### *Exposure*

Exposure to all medically ART was initially defined dichotomously. This was then categorized into: (1) treatment with oral ovarian stimulators used alone (Clomid [Sanofi Aventis US, Bridgewater, NJ], Serophene [EMD Serono Inc., Rockland, MA], Nolvadex [AstraZeneca

Pharmaceuticals LP, London, UK], and Femara [Novartis, Basel, Switzerland]) or injectable ovarian stimulators alone (Repronex [Ferring Pharmaceuticals Inc, Parsippany, NJ], Menopur [Ferring Pharmaceuticals Inc], Bravelle [Ferring Pharmaceuticals Inc], Gonal-F [EMD Serono Inc.], Luveris [EMD Serono Inc.], and Puregon [Organon, Merck & Co, Kenilworth, NJ]); (2) treatment with IUI with ovarian stimulators; and (3) invasive ART procedures (IVF, in vitro maturation, intracytoplasmic sperm injection, intracytoplasmic sperm injection, zygote intrafallopian transfer, and assisted hatching); and (4) women who had conceived spontaneously (reference category).

### *Covariates*

The following potential confounding variables were assessed at the beginning of pregnancy: sociodemographic variables such as maternal age, maternal obesity (body mass index  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>),<sup>21</sup> ethnicity, education level, family income, urban residence, and marital status (living with partner vs alone); lifestyle habits in the year prior to pregnancy such as regular use of cigarettes, alcohol, and coffee; number of previous live born deliveries; subfertility (time to pregnancy  $>6$  months [definition used in fertility clinics in Quebec]<sup>22</sup>); reduction of embryos; monitoring of the fertility treatment; diabetes mellitus diagnosis (ICD-9 codes: 250.0-250.9, 271.4, 790.2, 648.0, and 648.8 or International Statistical Classification of Diseases, 10th Revision: E10-E14, R730, O243, and O998); metformin treatment; and folic acid supplementation.

### *Statistical analyses*

Descriptive statistics were used to describe the study population; the proportions of categorical variables were compared between multiple and singleton births using  $\chi^2$  tests. The means of the

continuous variables were compared using Student t tests ( $P < .05$ ). Univariate logistic regression models were used to quantify the independent associations between each potential confounder and multiple births. The inclusion of potential confounders in the multivariate logistic regression models was based on the published literature, data availability, and univariate analysis. Results were expressed in odds ratios (ORs) with 95% corresponding confidence intervals (CIs). In primary analyses, we evaluated medically assisted reproduction use as a binary exposure (yes/no). We conducted additional analyses evaluating medically assisted reproduction use according to specific fertility treatment of ovarian stimulator use alone, IUI use with ovarian stimulators, and invasive ART including IVF and related procedures compared to nonmedically assisted reproduction (reference category). We also quantified the risk of twin births and the risk of triplets, using ORs, associated with each type of fertility treatment. In secondary analyses, among the subgroup of medically assisted reproduction users only, we compared the risk of multiple births among IUI and invasive ART used with ovarian stimulation with the risk of ovarian stimulator use alone (reference category). We also conducted analyses according to the type of ovarian stimulators (oral or injectable). Missing values in questionnaire variables were replaced by random imputation using the distribution of the variable among patients with complete data. The missing data rate for the variables included in Table 1 was  $<3\%$ . Statistical analyses were performed using software (SAS, release 9.2; SAS Institute, Cary, NC).

This study was approved by the Sainte-Justine Ethics Committee. Permission to use the data was obtained from the government ethics committee, the Commission d'Accès à l'Information of Quebec, which also approved the linkage between databases.

#### 5.1.4 Results

During the study period, the total number of live births in the Quebec RAMQ data set was 256,238. Among those pregnancies, the RAMQ identified 3215 multiple births (cases) with at least 1 baby alive, and for which data on the baby were found in the ISQ database. We were able to match all cases, and linkage between RAMQ and ISQ was possible in 97% of pregnancy-baby pairs. An exhaustive selection of cases was done. For each multiple birth (case), the RAMQ randomly selected 3 singleton births (controls) that occurred in the same calendar year of delivery, and further matched cases and controls on maternal age ( $\pm 6$  months). A total of 12,920 deliveries were then identified at the RAMQ with appropriate linkage at ISQ: 9705 singleton pregnancies and 3215 multiple pregnancies. Thereafter, a questionnaire was sent to all identified subjects to gather information on medically assisted reproduction use. Complete data were available for 4996 women (38.7% response rate) who completed and returned the questionnaires. Response rate was slightly higher among multiple pregnancies (43.8%) compared to single pregnancies (37.0%) (Figure). Of those eligible mothers, we excluded 9 IUI pregnancies without ovarian stimulator use or infertility or subfertility disorders, resulting in 4987 women in the final study population.

Of the 1407 identified cases of multiple live births: 113 (8%) were conceived after ovarian stimulation alone, 66 (4.7%) were conceived after IUI with ovarian stimulation, 155 (11.0%) were conceived after invasive ART, and 1073 (76.3%) were conceived spontaneously (nonmedically assisted reproduction).

Since by design 3 single pregnancies were randomly selected for each case of multiple pregnancy, the overall prevalence of multiple births in our study population was 28.2%. More than half of multiple births and triplet births following medically assisted reproduction (53.6%

and 63.6%, respectively) occurred among women who used ovarian stimulation with or without IUI. Only 3.2% of singleton births resulted from ovarian stimulation use with or without IUI.

Mean maternal age, family income, region of residence, and lifestyles were similar between cases and controls (Table 1). Cases were more likely to have used medically assisted reproduction, a history of subfertility, premature delivery, and maternal diabetes mellitus than controls.

In the dichotomous medically assisted reproduction exposure model, after adjustment for potential confounding factors (Table 2) the OR suggests an increase in the risk of multiple births (OR, 5.60; 95% CI, 4.11–7.62) with medically assisted reproduction use compared to spontaneous conception. Maternal age was not considered as a confounder because cases and controls were matched on this variable.

When analyzing the different types of medically assisted reproduction in Table 3, we observed higher risk of multiple births with more invasive treatment. Indeed, adjusted ORs showed an increased risk of multiple births associated with the ovarian stimulator use alone (OR, 4.51; 95% CI, 3.19–6.38), IUI used with ovarian stimulators (OR, 9.32; 95% CI, 5.60–15.50), and invasive ART use (OR, 31.00; 95% CI, 17.99–53.40).

The risk of multiple births associated with the use of injectable ovarian stimulators (adjusted OR, 11.26; 95% CI, 2.87–44.14) was greater than the risk of multiple births following oral ovarian stimulator use (adjusted OR, 4.45; 95% CI, 3.14–6.30) compared to spontaneous conception (data not shown in tables).

Secondary analyses involving the subgroups of medically assisted reproduction users are presented in Table 4. Compared to ovarian stimulator use alone, IUI and invasive ART used

with ovarian stimulation were associated with an increased risk of multiple births (adjusted OR, 1.98; 95% CI, 1.12–3.49; and adjusted OR, 6.81; 95% CI, 3.72–12.49), respectively. Responders were compared to nonresponders with regard to comorbidity profiles (Table 5) and were found to be similar.

Among 1407 multiple births in our study population, 1381 were twin births and 26 were triplet births. No higher-order multiple births were found. The use of ovarian stimulators alone and IUI used with ovarian stimulation increases the risk of twin births (crude OR, 3.96; 95% CI, 2.96–5.30; and crude OR, 8.15; 95% CI, 5.14–12.91, respectively) compared to spontaneous conception (data not shown in tables). Regarding the risk of triplets, the use of ovarian stimulators alone greatly increases this risk (crude OR, 15.68; 95% CI, 5.94–41.36) compared to spontaneous conception. The risk of triplets following IUI used with ovarian stimulation was comparable to the risk of twins (crude OR, 8.85; 95% CI, 1.13–69.44) compared to spontaneous conception (data not shown in tables).

### **5.1.5 Comment**

Findings from this study, which combined information from administrative health databases and maternal self-administered questionnaires, showed that medically assisted reproduction use was associated with almost 6-fold increased risk of multiple births. When evaluating specific medically assisted reproduction types, the use of ovarian stimulators alone was associated with 4-fold increased risk of multiple births, and IUI used with ovarian stimulation was associated with 9-fold increased risk of multiple births. This increased risk is consistent with Zhu et al<sup>23</sup> who reported a 9-fold and 12-fold increased risk dizygotic twinning following ovarian stimulators alone and IUI used with ovarian stimulation, respectively, and



with Kallen et al<sup>24</sup> who reported >4-fold increased risk of twin delivery following ovarian stimulator use.

Compared to spontaneous conception, injectable ovarian stimulators were associated with greater risk of multiple births than oral ovarian stimulators. This finding is in line with previous evidence on hyperresponsivity of subfertile women, especially those with polycystic ovary syndrome (PCOS), to gonadotropins and its association with a greater frequency of multiple pregnancies.<sup>1, 15, 18 and 25</sup>

Our finding of 31-fold increased risk of multiple births associated with invasive ART was comparable to findings from the study of Zhu et al<sup>23</sup> who found a 29-fold and 33-fold increased risk of dizygotic twinning following IVF and intracytoplasmic sperm injection, respectively. These findings suggest a great contribution of multiple embryo transfer in ART cycles. As our study suggests that more invasive ART increase the risk of multiple births compared to less invasive treatments (ovarian stimulator use alone), it is clear that pooling all treatments in 1 group will underestimate the risk of multiple births.

The risk of twin births and triplets following ovarian stimulator use alone and IUI used with ovarian stimulation found in our study were comparable to those obtained by Kallen et al<sup>24</sup> and Zhu et al.<sup>23</sup> The risk of triplets was much higher than the risk of twins. The risk of twin births following ovarian stimulator use or IUI was similar to the risk of multiple births in our study. This can be explained by the dominance of twin births (98%) among multiple birth groups in our study population, which is representative of the general population.<sup>1, 7 and 10</sup> As reported in previous studies,<sup>10 and 24</sup> the OR of triplets was much higher than the OR of twins following ovarian stimulators used alone and this can be explained by the superovulation in an effort to

increase cycle fecundity<sup>26</sup> and<sup>27</sup> as well as hypersensitivity of women with PCOS to gonadotropins (one of the most used ovarian stimulators) leading to a multiple follicular development.<sup>1</sup>

This study has several strengths. Indeed, the majority of published studies on medically assisted reproduction have mostly considered invasive fertility treatments such as IVF and intracytoplasmic sperm injection.<sup>14, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34</sup> and<sup>35</sup> To our knowledge, we are the first Canadian study interested in evaluating the risk of multiple births in both invasive (ie, IVF) and noninvasive (ovarian stimulators and IUI) fertility treatments; we also assessed the risk of multiple births associated with each type of medically assisted reproduction. Our medically assisted reproduction classification is consistent with that of Zhu et al<sup>23</sup> who found no difference in the risk of multiple births between IVF and intracytoplasmic sperm injection use. The main potential limitation is possible recall bias for medically assisted reproduction exposure status. Indeed, the RAMQ database contains no information on the use of any fertility treatment during our study period, which justified the use of a self-administered questionnaire. The use of a questionnaire or interview to collect data on fertility treatment use has been used previously in many published studies.<sup>36, 37</sup> and<sup>38</sup> Nevertheless, we were aware that recall bias could be present and took this into consideration when designing the questionnaire. As such, we included photographs of all ovulation stimulants available on the market to increase maternal recall and pretested our questionnaire in an ART clinic (OVO Clinic in Montreal), and in a general obstetrical ward at Sainte-Justine Hospital in Montreal. In addition, we had a 1-800 telephone line activated during the study period where women could call and ask for precision regarding the fertility treatments and other questionnaire data. We are confident that this significantly decreased recall bias since fertility treatments can be invasive and represent an emotional burden

when planning a pregnancy, so a woman knows very well if she used a fertility treatment to conceive or not. She can also differentiate which treatment she has used: ovarian stimulations used alone, IUI, and IVF-related procedures. All this makes the accuracy on infertility treatments data high in our study population. Previous studies have shown a correlation between the risk of multiple gestation following ovarian stimulator use and parameters that reflect the extent of the response to the ovarian stimulators, such as the size and number of follicles, and serum E2 concentrations.<sup>1 and 26</sup> The information collected regarding medically assisted reproduction utilization was general to all types and did not measure specific details such as the number of previous cycles, ovarian stimulators dosage, the number of embryos transferred, and use of fresh or frozen embryos were not measured with precision. This would have been helpful in determining the impact of these factors on the risk of multiple births.

For ethical reasons, our study was limited to deliveries resulting in live birth. This may have led to an underestimation of the risk of multiple births, and we may expect a higher risk in the general population using medically assisted reproduction.

The response rate to the self-administered questionnaire (38.7%) is similar to many published studies performed with comparable study designs.<sup>23, 36, 39 and 40</sup> The study population was restricted to those who agreed to participate, and a potential selection bias cannot be ruled out. However, participants were comparable to nonparticipants with regard to comorbidities, such as diabetes and hypertension prior to the beginning of pregnancy, and the proportion of participants at higher risk of adverse neonatal outcomes (age  $\geq 35$  years), which minimizes the occurrence of this bias. The cases and the controls were matched for this confounder as well as for the year of pregnancies to adjustment for trends in exposure over the study period. A residual bias resulting from higher response rate in medically assisted reproduction users compared to

nonusers could potentially persist (although it is impossible for us to assess this given that we do not have data on ART use among nonresponders). If this was the case however, it is unlikely that our estimates would decrease to the point of making our conclusions invalid given the size of the reported estimates. Furthermore, this would not apply for the analyses comparing different types of medically assisted reproduction use given that ART users are compared among themselves. Generalizability may have been affected as participants tended to have a higher education level and socioeconomic status compared to nonparticipants. However, this has a minimal effect on internal validity. Finally, given the high number of comparisons made, chance findings could explain in part some of our findings. Nevertheless, our findings are consistent with the published literature, and thus chance finding is unlikely to explain our results.

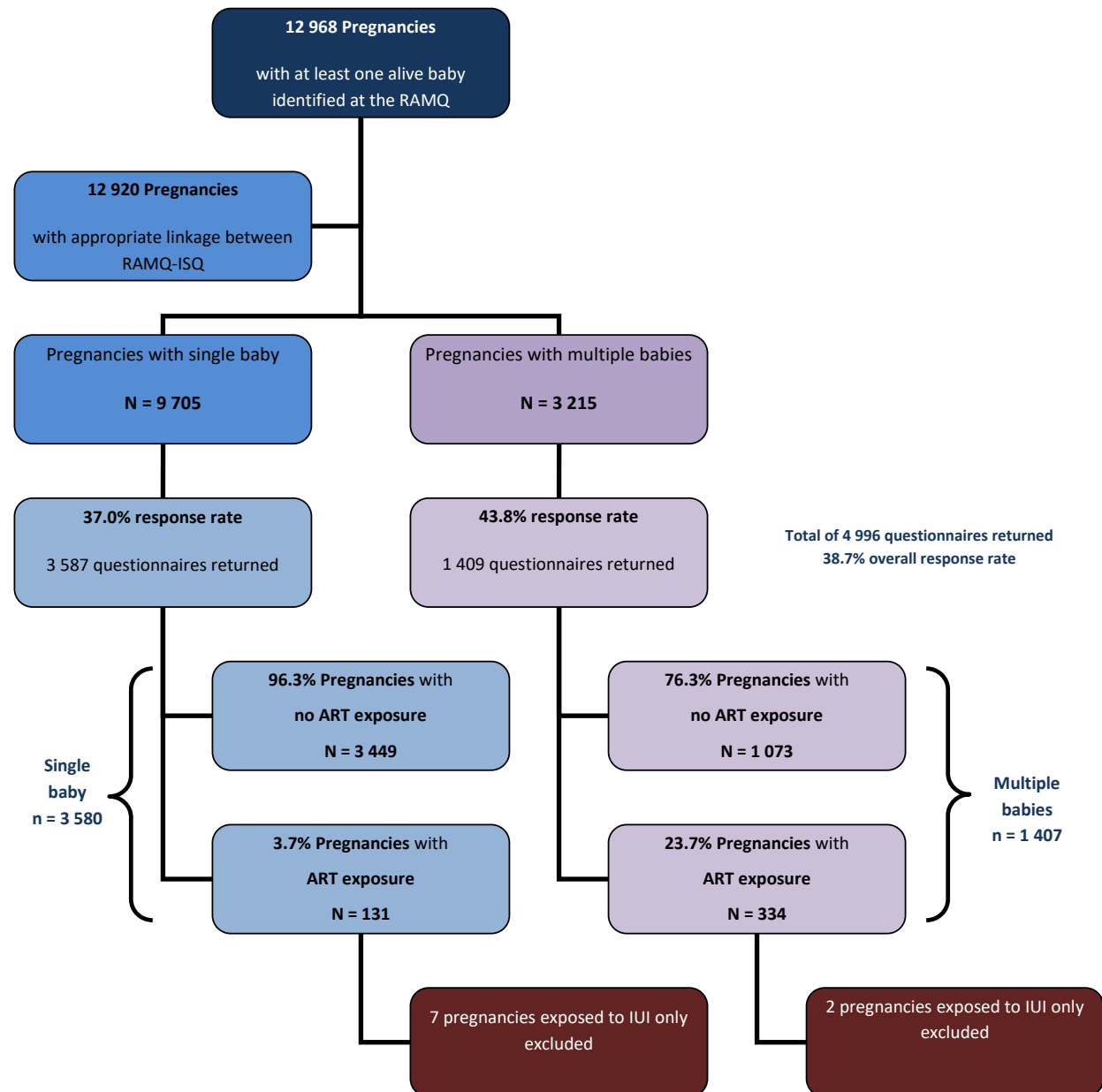
The contribution of ART to multiple births differs between countries according to treatment access, clinical guidelines, and government ART reimbursement strategies.<sup>1, 2, 7, 10 and 12</sup> The single embryo transfer in invasive ART prevents multiple births in Quebec even after an increased access to IVF.<sup>12</sup> However, monozygotic twinning is more than twice as likely to occur among IVF cycles involving assisted hatching technique.<sup>41</sup> This later method involves making a small opening in the zona pellucida of a fertilized embryo to overcome low embryo implantation rates.<sup>41</sup> It is much more difficult to prevent multiple births resulting from ovarian stimulators and IUI used with ovarian stimulation because of unpredictable follicular growth number.<sup>42</sup> Moreover, fertility treatments, such as ovarian stimulators and IUI, are more accessible than IVF, as they are less invasive and less costly.

The heterogeneity of infertility causes and duration in the population undergoing ovarian stimulation with or without IUI and IVF-related procedures, complicates the implementation of valid and standard guidelines to reduce the risk of multiple births. Many attempts to find

predictors for multiple births related to medically assisted reproduction were discussed. Ovarian stimulations dosage, the size and number of follicles, as well as preovulatory ultrasound-guided aspiration of excess follicles were discussed as parameters can be used to reduce the risk of multiple pregnancies.<sup>1 and 43</sup> Metformin, administered as an ovarian induction pretreatment and/or coadministered, is known to improve clinical pregnancy and ovulation rates,<sup>44</sup> and reduce the risk of miscarriage and of implantation failure<sup>45</sup> in PCOS subfertile women by a direct action on the ovary and a potential effect on oocyte quality and/or endometrial competence.<sup>44 and 46</sup> Our data suggest a trend of an increased risk of multiple births among metformin users when taking into account any type of fertility treatment use. No effect on multiple pregnancy rate was observed under metformin in a recent metaanalysis of clinical trials. This later conclusion was based on 3 studies with small sample sizes and not necessarily designed to establish the risk of multiple births.<sup>47, 48 and 49</sup> A potential effect of the metformin, used to increase the ovarian response to ovarian stimulators through the reduction of insulin levels in PCOS subfertile women, on the risk of multiple births, noted in this study, merits investigation.

In summary, this study showed that, in addition to invasive ART, the use of ovarian stimulators alone or with IUI are associated with a greatly increased risk of multiple births. Redressing the challenge of ovarian stimulators and IUI-related multiple births will require a rethinking of current practice patterns. Additional research is needed to investigate parameters that can effectively prevent multiple births, such as lower ovarian stimulators dosage, monitoring the follicle size, and the impact of metformin use. A national register for ovarian stimulators and IUI use is essential to quantify the use of these treatments and document their contribution to the national multiple births rates. These findings should help regulators, clinicians, and women when making decisions regarding medically assisted reproduction use.

**FIGURE 1. Study population description.** ART, assisted reproductive technology; ISQ, Institut de la Statistique du Québec; IUI, intrauterine insemination; RAMQ, Régie de l'Assurance Maladie du Québec. Chaabane. Medically assisted reproduction and multiple births. Am J Obstet Gynecol 2015.



**TABLE 1. Maternal demographics and pregnancy characteristics, and health status according to pregnancy outcome (singleton vs. multiple births).**

Characteristics	All pregnancies n = 4 987	Pregnancy outcome		p-value
		Multiple n = 1 407	Singleton n = 3 580	
Medically assisted reproduction exposure				
No medically assisted reproduction	4 522 (90.7)	1 073 (76.3)	3 449 (96.3)	
Ovarian stimulation only	201 (4.0)	113 (8.0)	88 (2.5)	
Intrauterine insemination <sup>a</sup>	92 (1.8)	66 (4.7)	26 (0.7)	
Invasive ART <sup>b</sup>	172 (3.5)	155 (11.2)	17 (0.5)	< 0.001
Subfertility (time to pregnancy > 6 months)	1 267 (25.4)	515 (36.6)	752 (21.0)	< 0.001
Specialty of treating physician				
General practitioner	786 (15.8)	19 (1.4)	767 (21.4)	
Obstetrician-gynecologist	3 918 (78.6)	1 165 (82.8)	2 753 (76.9)	
Fertility specialist	283 (5.7)	223 (15.8)	60 (1.7)	< 0.001
Total number of embryos transferred				
0	4 815 (96.6)	1 252 (89.0)	3 563 (99.5)	
2	102 (2.0)	90 (6.4)	12 (0.4)	
3 or more	70 (1.4)	65 (4.6)	5 (0.1)	< 0.001
Spontaneous and/or selective reduction	32 (0.6)	28 (2.0)	4 (0.1)	< 0.001
Fertility treatment monitoring <sup>c</sup>	347 (7.0)	258 (18.3)	89 (2.5)	< 0.001
Total number of previous live births				
0	1 783 (35.7)	297 (21.1)	1 486 (41.5)	
1	2 010 (40.3)	609 (43.3)	1 401 (39.1)	
2	884 (17.7)	360 (25.6)	524 (14.6)	
3	226 (4.5)	100 (7.1)	126 (3.5)	
4 or more	84 (1.7)	41 (2.9)	43 (1.2)	< 0.001
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )				
Normal (< 25)	3 555 (71.3)	988 (70.2)	2 567 (71.7)	
Overweight (25-29.9)	946 (19.0)	269 (19.1)	677 (18.9)	
Obesity (≥ 30)	486 (9.7)	150 (10.7)	336 (9.4)	0.36
Gestational age (weeks) at delivery, mean ± SD <sup>††</sup>	38.1 ± 2.5	35.6 ± 2.7	39.0 ± 1.5	< 0.001

Characteristics	All pregnancies n = 4 987	Pregnancy outcome		p-value
		Multiple n = 1 407	Singleton n = 3 580	
Prematurity (< 37 weeks of gestation)	925 (18.5)	738 (52.4)	187 (5.2)	< 0.001
Maternal age at delivery (years), mean ± SD	30.8 ± 4.4	30.8 ± 4.4	30.4 ± 5.2	0.81
≤ 18	7 (0.1)	2 (0.1)	5 (0.1)	
19-25	508 (10.2)	142 (10.1)	366 (10.2)	
26-34	3 446 (69.1)	965 (68.6)	2 481 (69.3)	
≥ 35	1 026 (20.6)	298 (21.2)	728 (20.3)	0.92
Living alone, n (%)	167 (3.4)	44 (3.1)	123 (3.4)	0.59
Region of residence, n (%)				
Rural vs. urban	929 (18.6)	243 (17.3)	686 (19.2)	0.12
Family income (CAN\$)				
30 000 or less	601 (12.1)	159 (11.3)	442 (12.3)	
30 001-67 000	1 746 (35.0)	494 (35.1)	1 252 (35.0)	
67 001 or more	2 640 (52.9)	754 (53.6)	1 886 (52.7)	0.58
Ethnicity (Caucasian vs. Others)	4 708 (94.4)	1 340 (95.2)	3 368 (94.1)	0.11
Folic acid supplementation <sup>d</sup> n (%)	4 529 (90.8)	1 308 (93.0)	3 221 (90.0)	0.001
<u>In the year prior to the beginning of pregnancy</u>				
Diabetes mellitus diagnosis	366 (7.3)	123 (8.7)	243 (6.8)	0.02
Hypertension diagnosis	127 (2.6)	43 (3.1)	84 (2.4)	0.15
Metformin treatment	79 (1.6)	44 (3.1)	35 (1.0)	< 0.001
<u>Lifestyle prior to the beginning of pregnancy</u>				
Regularly smoking	662 (13.3)	196 (13.9)	466 (13.0)	0.39
Alcohol consumption	941 (18.9)	246 (17.5)	695 (19.4)	0.12
Coffee consumption	4 406 (88.4)	1 251 (88.9)	3 155 (88.1)	0.44

ART, assisted reproductive technology.

<sup>a</sup> Used with ovarian stimulation; <sup>b</sup> Includes in vitro fertilization, intracytoplasmic sperm injection, in vitro maturation, gamete intrafallopian transfer, zygote intrafallopian transfer, and assisted hatching; <sup>c</sup> Ultrasound, blood test for hormonal level, or urinary test for ovulation detection; <sup>d</sup> Before or during pregnancy.

Chaabane. Medically assisted reproduction and multiple births. Am J Obstet Gynecol 2015.



**TABLE 2. Risk of multiple births associated with the any Medically assisted reproduction utilization**

Variables	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	Odds ratio	95%CI	Odds ratio <sup>a</sup>	95%CI
Medically assisted reproduction <sup>b</sup> exposure (yes vs. no)	8.20	(6.62-10.14)	5.60	(4.11-7.62)
<u>Maternal characteristics</u>				
Age at the beginning of pregnancy (years)	1.00	(0.99-1.02)	N.A.	N.A.
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )				
Normal (< 25)	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
Overweight (25-29.9)	1.03	(0.88-1.21)	0.90	(0.76-1.08)
Obesity (≥ 30)	1.16	(0.94-1.43)	1.00	(0.79-1.26)
Number of previous live births				
0	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
1	2.18	(1.86-2.54)	2.43	(2.05-2.88)
2	3.44	(2.86-4.13)	4.31	(3.54-5.26)
3	3.97	(2.97-5.31)	5.21	(3.83-7.08)
4 or more	4.77	(3.06-7.45)	7.12	(4.09-12.40)
Ethnicity (Caucasian vs. others)	1.26	(0.95-1.67)	1.37	(0.99-1.89)
Family income (CAN\$)				
30 000 or less	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
30 001-67 000	1.10	(0.89-1.35)	0.99	(0.79-1.25)
67 001 or more	1.11	(0.91-1.36)	0.84	(0.66-1.05)
Place of residence (urban vs. rural)	1.14	(0.97-1.33)	1.20	(1.00-1.43)
Marital status (living with a partner vs. alone)	1.10	(0.78-1.56)	0.95	(0.64-1.40)
Specialty of the treating physician				
General practitioner	Ref.	Ref.	N.A.	N.A.
Obstetrician-gynecologist	17.08	(10.78-7.07)		
Fertility specialist	150.03	(87.69- 256.70)		
<u>Health related variables:</u>				
Subfertility (time to pregnancy > 6 months)	2.17	(1.90- 2.49)	1.07	(0.88-1.29)
Number of embryos transferred <sup>†</sup>				
0	Ref	Ref.	Ref.	Ref.

2	21.34	(11.65-39.11)	4.69	(2.42-9.10)
3 or more	36.99	(14.86-92.07)	7.54	(2.88-19.74)
Reduction of embryos <sup>d</sup>	18.14	(6.35-51.78)	3.70	(1.09-12.44)
Monitoring of the fertility treatment <sup>e</sup>	8.81	(6.86-11.31)	N.A.	N.A.
Diabetes mellitus <sup>f</sup>	1.32	(1.05-1.65)	1.20	(0.93-1.55)
Metformin treatment	3.27	(2.01-5.12)	1.23	(0.70-2.14)
Folic Acid supplementation <sup>g</sup>	1.47	(1.17-1.86)	1.67	(1.30-2.15)

Lifestyle prior to the beginning of pregnancy:

Regularly smoking	1.08	(0.90-1.29)	1.31	(1.07-1.59)
Alcohol consumption	0.88	(0.75-1.03)	1.00	(0.83-1.19)
Coffee consumption	1.08	(0.89-1.31)	1.12	(0.90-1.39)

CI, confidence interval; NA, not applicable; Ref, reference. <sup>a</sup> Adjusted for body mass index, no. of previous live births, ethnicity, family income, place of residence, marital status, subfertility, no. of embryos transferred, reduction of embryos, diabetes mellitus, metformin treatment, folic acid supplementation, and lifestyle prior to beginning of pregnancy (smoking, alcohol, and coffee consumption); <sup>b</sup> Including oral and injectable ovarian stimulators used alone, intrauterine insemination with ovarian stimulation, in vitro fertilization, intracytoplasmic sperm injection, in vitro maturation, gamete intrafallopian transfer, zygote intrafallopian transfer, and assisted hatching; <sup>c</sup> Included fresh, frozen, and donor embryos; <sup>d</sup> Spontaneous and/or selective; <sup>e</sup> Ultrasound, blood test for hormonal level, or urinary test for ovulation detection; <sup>f</sup> Diagnosis in year prior to beginning of pregnancy; <sup>g</sup> Before or during pregnancy. *Chaabane. Medically assisted reproduction and multiple births. Am J Obstet Gynecol 2015*

**TABLE 3. Risk of multiple births associated with the use of oral and injectable ovarian stimulation used alone, intrauterine insemination with ovarian stimulation, and invasive ART or no medically assisted reproduction utilization.**

Variables	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	Odds ratio	95%CI	Odds ratio <sup>a</sup>	95%CI
<b>Medically assisted reproduction exposure</b>				
No medically assisted reproduction	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
Ovarian stimulation only	4.13	(3.10-5.50)	4.51	(3.19-6.38)
Intrauterine insemination <sup>b</sup>	8.15	(5.15-12.90)	9.32	(5.60-15.50)
Invasive ART <sup>c</sup>	29.31	(17.68-48.58)	31.00	(17.99-53.40)
<b>Maternal characteristics</b>				
Age at the beginning of pregnancy (years)	1.00	(0.99-1.02)	N.A.	N.A.
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )				
Normal (< 25)	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
Overweight (25-29.9)	1.03	(0.88-1.21)	0.90	(0.76-1.08)
Obesity (≥ 30)	1.16	(0.94-1.43)	1.01	(0.80-1.27)
Number of previous live births				
0	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
1	2.18	(1.86-2.54)	2.43	(2.05-2.88)
2	3.44	(2.86-4.13)	4.33	(3.54-5.28)
3	3.97	(2.97-5.31)	5.20	(3.83-7.08)
4 or more	4.77	(3.06-7.45)	7.14	(4.10-12.43)
Ethnicity (Caucasian vs. others)	1.26	(0.95-1.67)	1.34	(0.97-1.84)
Family income (CAN\$)				
30 000 or less	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
30 001-67 000	1.10	(0.89-1.35)	0.99	(0.79-1.25)
67 001 or more	1.11	(0.91-1.36)	0.83	(0.66-1.04)
Place of residence (urban vs. rural)	1.14	(0.97-1.33)	1.19	(1.00-1.42)
Marital status (living with a partner vs. alone)	1.10	(0.78-1.56)	0.95	(0.64-1.40)
Specialty of the treating physician				
General practitioner	Ref.	Ref.	N.A.	N.A.
Obstetrician-gynecologist	17.08	(10.78-7.07)		

Fertility specialist	150.03	(87.69- 256.70)		
<u>Health related variables:</u>				
Subfertility (time to pregnancy > 6 months)	2.17	(1.90- 2.49)	1.07	(0.88-1.29)
Reduction of embryos <sup>d</sup>	18.14	(6.35-51.78)	3.49	(1.04-11.74)
Monitoring of the fertility treatment <sup>e</sup>	8.81	(6.86-11.31)	N.A.	N.A.
Diabetes mellitus <sup>f</sup>	1.32	(1.05-1.65)	1.0	(0.93-1.55)
Metformin treatment	3.27	(2.01-5.12)	1.29	(0.74-2.26)
Folic acid supplementation <sup>g</sup>	1.47	(1.17-1.86)	1.68	(1.31-2.15)
<u>Lifestyle prior to the beginning of pregnancy:</u>				
Regularly smoking	1.08	(0.90-1.29)	1.31	(1.07-1.60)
Alcohol consumption	0.88	(0.75-1.03)	0.99	(0.83-1.19)
Coffee consumption	1.08	(0.89-1.31)	1.13	(0.91-1.40)

ART, assisted reproductive technology; CI, confidence interval; NA, not applicable; Ref, reference.

<sup>a</sup> Adjusted for body mass index, no. of previous live births, ethnicity, family income, place of residence, marital status, subfertility, reduction of embryos, diabetes mellitus, metformin treatment, folic acid supplementation, and lifestyle prior to beginning of pregnancy (smoking, alcohol, and coffee consumption); <sup>b</sup> Used with ovarian stimulation; <sup>c</sup> Include in vitro fertilization, intracytoplasmic sperm injection, in vitro maturation, gamete intrafallopian transfer, zygote intrafallopian transfer, and assisted hatching; <sup>d</sup> Spontaneous and/or selective; <sup>e</sup> Ultrasound, blood test for hormonal level, or urinary test for ovulation detection; <sup>f</sup> Diagnosis in year prior to beginning of pregnancy; <sup>g</sup> Before or during pregnancy.

*Chaabane. Medically assisted reproduction and multiple births. Am J Obstet Gynecol 2015.*

**TABLE 4. Risk of multiple births associated with intrauterine insemination used with ovarian stimulation and invasive ART compared to ovarian stimulators users within the women exposed to medically assisted reproduction.**

Variables	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	Odds ratio	95%CI	Odds ratio <sup>a</sup>	95%CI
Medically assisted reproduction exposure				
Ovarian stimulation only	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
Intrauterine insemination <sup>b</sup>	1.98	(1.16-3.37)	1.98	(1.12-3.49)
Invasive ART <sup>c</sup>	7.10	(4.00-12.59)	6.81	(3.72-12.49)
<u>Maternal characteristics</u>				
Age at the beginning of pregnancy (years)	1.03	(0.98-1.08)	N.A.	N.A.
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )				
Normal (< 25)	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
Overweight (25-29.9)	0.76	(0.46-1.26)	0.85	(0.48-1.50)
Obesity (≥ 30)	0.44	(0.25-0.77)	0.55	(0.29-1.05)
Number of previous live births				
0	Ref.	Ref.	N.A.	N.A.
1	3.66	(2.30-5.82)		
2	6.55	(3.07-13.98)		
3 or more	4.99	(1.41-17.64)		
Ethnicity (Caucasian vs. others)	3.21	(1.44- 7.14)	N.A.	N.A.
Family income (CAN\$)				
30 000 or less	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
30 001-67 000	3.64	(1.42-9.38)	2.91	(1.03-8.25)
67 001 or more	3.16	(1.32-7.56)	1.77	(0.66-4.72)
Place of residence (urban vs. rural)	1.33	(0.77-2.31)	1.01	(0.55-1.87)
Marital status (living with a partner vs. alone)	5.23	(0.95-28.90)	6.32	(0.94-42.28)
Specialty of the treating physician				
General practitioner	Ref.	Ref.	N.A.	N.A.
Obstetrician-gynecologist	1.38	(0.58-3.28)		
Fertility specialist	3.15	(1.34-7.37)		

Health related variables:

Reduction of embryos <sup>d</sup>	11.43	(1.54-85.03)	6.58	(0.85-51.10)
Monitoring of the fertility treatment <sup>e</sup>	1.60	(1.02-2.51)	N.A.	N.A.
Diabetes mellitus <sup>f</sup>	2.09	(0.95-4.60)	2.72	(1.13-6.55)
Metformin treatment	1.04	(0.54-2.00)	1.55	(0.74-3.24)
Folic acid supplementation <sup>g</sup>	1.66	(0.63-4.37)	1.47	(0.47-4.59)

Lifestyle prior to the beginning of pregnancy:

Regularly smoking	0.84	(0.40-1.78)	1.21	(0.52-2.84)
Alcohol consumption	0.93	(0.54-1.61)	0.91	(0.49-1.70)
Coffee consumption	1.05	(0.57-1.96)	1.30	(0.65-2.58)

ART, assisted reproductive technology; CI, confidence interval; NA, not applicable; Ref, reference.

<sup>a</sup> Adjusted for body mass index, family income, place of residence, marital status, reduction of embryos, diabetes mellitus, metformin treatment, and lifestyle prior to beginning of pregnancy (smoking, alcohol, and coffee consumption); <sup>b</sup> Used with ovarian stimulation;

<sup>c</sup> Includes in vitro fertilization, intracytoplasmic sperm injection, in vitro maturation, gamete intrafallopian transfer, zygote intrafallopian transfer, and assisted hatching; <sup>d</sup> Spontaneous and/or selective; <sup>e</sup> Ultrasound, blood test for hormonal level, or urinary test for ovulation detection; <sup>f</sup> Diagnosis in year prior to beginning of pregnancy; <sup>g</sup> Before or during pregnancy.

*Chaabane. Medically assisted reproduction and multiple births. Am J Obstet Gynecol 2015.*

**Table 5. Comparison of responders to non-responders to the self-administered questionnaire.**

Characteristics	Questionnaire survey			P-Value
	All Questionnaire survey sent	Returned	No returned	
Type of birth, n (%) Singleton Multiple	9 705 (75.1) 3 215 (24.9)	3 587 (71.8) 1 409 (28.2)	6 118 (77.2) 1 806 (22.8)	< 0.001
Maternal age at delivery, mean ± SD	30.6 ± 4.9	30.8 ± 4.4	30.4 ± 5.2	
≤ 18 yrs	80 (0.6)	7 (0.1)	73 (0.9)	
19-25 yrs	1 842 (14.3)	509 (10.2)	1 333 (16.8)	
26-34 yrs	8 178 (63.3)	3 451 (69.1)	4 727 (59.7)	
≥ 35 yrs	2 820 (21.8)	1 029 (20.6)	1 791 (22.6)	< 0.001
Living alone, n (%)	937 (7.4)	224 (4.5)	713 (9.0)	< 0.001
Region of residence, n (%) Rural	2 154 (16.7)	933 (18.7)	1 221 (15.4)	< 0.001
Education achieved <sup>a</sup> , n (%)				
Secondary education not completed	654 (5.6)	92 (2.0)	562 (7.8)	
Secondary education (Grade 11)	2 461 (20.9)	659 (14.5)	1 802 (25.1)	
Pre-university college	1 440 (30.2)	1 440 (31.5)	2 114 (29.4)	
University	2 374 (43.3)	2 374 (52.0)	2 715 (37.7)	< 0.001

Characteristics	Questionnaire survey			P-Value
	All Questionnaire survey sent	Returned	No returned	
Type of RAMQ drug plan coverage, n (%)				
Welfare recipient	822 (6.4)	112 (2.2)	710 (9.0)	< 0.001
Adherents	2 797 (21.7)	779 (15.6)	2 018 (25.5)	
Private insurance	9 301 (72.0)	4 105 (82.2)	5 196 (65.6)	
Year of delivery, n (%)				
2006	4 017 (31.1)	1 563 (31.3)	2 454 (31.0)	0.80
2007	4 269 (33.0)	1 659 (33.2)	2 610 (32.9)	
2008	4 634 (35.9)	1 774 (35.5)	2 860 (36.1)	
Parity (number of pregnancies), n (%)				
0	4 549 (35.3)	1 782 (35.7)	2 767 (35.0)	< 0.001
1	5 112 (39.6)	2 029 (40.6)	3 083 (39.0)	
2	2 200 (17.5)	872 (17.5)	1 328 (16.8)	
3	720 (5.6)	226 (4.5)	494 (6.2)	
4 or more	324 (2.5)	83 (1.7)	241 (3.0)	
In the year prior to beginning of pregnancy				
Diabetes diagnosis	1 003 (7.8)	367 (7.4)	636 (8.0)	0.16
Hypertension diagnosis	307 (2.4)	127 (2.5)	180 (2.3)	0.33



Level of education achieved and type of RAMQ drug plan coverage were used as socioeconomic parameters. RAMQ, Régie de l'Assurance Maladie du Québec.<sup>a</sup> Based on 11,758 women. *Chaabane. Medically assisted reproduction and multiple births. Am J Obstet Gynecol 2015*

## 5.1.6 References

1. Pfeifer S, Fritz M, McClure D, et al. Multiple gestation associated with infertility therapy: an American Society for Reproductive Medicine practice committee opinion. *Fertil Steril* 2012;97: 825-34.
2. Fauser BCJM, Devroey P, Macklon NS. Multiple birth resulting from ovarian stimulation for subfertility treatment. *Lancet* 2005;365: 1807-16.
3. Zegers-Hochschild F, Adamson GD, de Mouzon J, et al. International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) and the World Health Organization (WHO) revised glossary of ART terminology, 2009. *Fertil Steril* 2009; 92:1520-4.
4. McKeown T, Record RG. Observations on fetal growth in multiple pregnancy in man. *J Endocrinol* 1952; 8:386-401.
5. Blondel B, Kogan MD, Alexander GR, et al. The impact of the increasing number of multiple births on the rates of preterm birth and low birthweight: an international study. *Am J Public Health* 2002; 92:1323-30.
6. Mastroiacovo P, Castilla EE, Arpino C, et al. Congenital malformations in twins: an international study. *Am J Med Genet* 1999; 83:117-24.
7. Blondel B, Kaminski M. Trends in the occurrence, determinants, and consequences of multiple births. *Semin Perinatol* 2002;26: 239-49.
8. Janvier A, Spelke B, Barrington KJ. The epidemic of multiple gestations and neonatal intensive care unit use: the cost of irresponsibility. *J Pediatr* 2011; 159:409-13.
9. Public Health Agency of Canada. Canadian perinatal health report, 2008 ed. Ottawa 2008. Available at <http://www.violapolomeno.com/cphr-rspc08-eng.pdf>. Accessed July 28, 2015.
10. Kulkarni AD, Jamieson DJ, Jones HW, et al. Fertility treatments and multiple births in the United States. *N Engl J Med* 2013;369: 2218-25.
11. CANSIM; Statistics Canada. Table 102- 4515e Live births and fetal deaths (stillbirths), by type (single or multiple), Canada, provinces and territories, annual (number) 1991-2011. Available at: <http://www5.statcan.gc.ca/cansim/a47>. Accessed June 5, 2014.
12. Vélez MP, Connolly MP, Kadoch I-J, Phillips S, Bissonnette F. Universal coverage of IVF pays off. *Hum Reprod* 2014;29:1313-9.
13. Jain T, Missmer SA, Hornstein MD. Trends in embryo-transfer practice and in outcomes of the use of assisted reproductive technology in the United States. *N Engl J Med* 2004;350: 1639-45.

14. Templeton A, Morris JK. Reducing the risk of multiple births by transfer of two embryos after in vitro fertilization. *N Engl J Med* 1998;339: 573-7.
15. Barrington KJ, Janvier A. The paediatric consequences of assisted reproductive technologies, with special emphasis on multiple pregnancies. *Acta Paediatr* 2013;102:340-8.
16. Guzick DS, Carson SA, Coutifaris C, et al. Efficacy of superovulation and intrauterine insemination in the treatment of infertility. *N Engl J Med* 1999;340:177-83.
17. Reynolds MA, Schieve LA, Martin JA, Jeng G, Macaluso M. Trends in multiple births conceived using assisted reproductive technology, United States, 1997-2000. *Pediatrics* 2003;111:1159-62.
18. McClamrock HD, Jones HW Jr, Adashi EY. Ovarian stimulation and intrauterine insemination at the quarter centennial: implications for the multiple births epidemic. *Fertil Steril* 2012;97: 802-9.
19. Gunby J. Assisted reproductive technologies (ART) in Canada: 2011 results from the Canadian ART register (CARTR). Canadian Fertility and Andrology Society. Available at: [https://www.cfas.ca/images/stories/pdf/CARTR\\_2011\\_v4.pdf](https://www.cfas.ca/images/stories/pdf/CARTR_2011_v4.pdf). Accessed July 28, 2015.
20. Vilain A, Otis S, Forget A, Blais L. Agreement between administrative databases and medical charts for pregnancy-related variables among asthmatic women. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2008;17:345-53.
21. Health Canada. Canadian guidelines for body weight classification in adults. Available at: <http://www.hc-sc.gc.ca/fn-an/nutrition/weightspoids/guide-ld-adult/qa-qr-pub-eng.php#1>. Accessed Dec. 15, 2013.
22. Assisted Reproduction Center. Infertility: questions and answers. Available at: [https://www.chu-sainte-justine.org/cliniques/page.aspx?Id\\_Page¼10006789&item¼497000](https://www.chu-sainte-justine.org/cliniques/page.aspx?Id_Page¼10006789&item¼497000). Accessed May 9, 2014.
23. Zhu JL, Basso O, Obel C, Christensen K, Olsen J. Infertility, infertility treatment and twinning: the Danish national birth cohort. *Hum Reprod* 2007;22:1086-90.
24. Kallen B, Olausson PO, Nygren KG. Neonatal outcome in pregnancies from ovarian stimulation. *Obstet Gynecol* 2002;100:414-9.
25. Reindollar RH, Regan MM, Neumann PJ, et al. A randomized clinical trial to evaluate optimal treatment for unexplained infertility: the fast track and standard treatment (FASTT) trial. *Fertil Steril* 2010;94:888-99.

26. Tur R, Barri PN, Coroleu B, Buxaderas R, Parera N, Balasch J. Use of a prediction model for high-order multiple implantation after ovarian stimulation with gonadotropins. *Fertil Steril* 2005;83:116-21.
27. Derom C, Derom R, Vlietinck R, Berghe HV, Thiery M. Increased monozygotic twinning rate after ovulation induction. *Lancet* 1987;329: 1236-8.
28. Adashi EY, Barri PN, Berkowitz R, et al. Infertility therapy-associated multiple pregnancies (births): an ongoing epidemic. *Reprod Biomed Online* 2003;7:515-42.
29. Aston KI, Peterson CM, Carrell DT. Monozygotic twinning associated with assisted reproductive technologies: a review. *Reproduction* 2008;136:377-86.
30. Berkovitz A, Hershko-Klement A, Fejgin M. Nulliparity, fertility treatments and twins: a time for rethinking. *Fertil Steril* 2010;93:1957-60.
31. Bissonnette F, Phillips SJ, Gunby J, et al. Working to eliminate multiple pregnancies: a success story in Québec. *Reprod Biomed Online* 2011;23:500-4.
32. Cook JL, Geran L, Rotermann M. Multiple births associated with assisted human reproduction in Canada. *J Obstet Gynaecol Can* 2011;33:609-16.
33. Kawachiya S, Bodri D, Shimada N, Kato K, Takehara Y, Kato O. Blastocyst culture is associated with an elevated incidence of monozygotic twinning after single embryo transfer. *Fertil Steril* 2011;95:2140-2.
34. Knopman JM, Krey LC, Oh C, Lee J, McCaffrey C, Noyes N. What makes them split? Identifying risk factors that lead to monozygotic twins after in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2014;102:82-9.
35. Toledo MG. Is there increased monozygotic twinning after assisted reproductive technology? *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2005;45: 360-4.
36. Zhu JL, Basso O, Obel C, Bille C, Olsen J. Infertility, infertility treatment, and congenital malformations: Danish national birth cohort. *BMJ* 2006;333:679.
37. Reefhuis J, Honein MA, Schieve LA, Rasmussen SA; National Birth Defects Prevention Study. Use of clomiphene citrate and birth defects, National Birth Defects Prevention Study, 1997e2005. *Hum Reprod* 2011;26:451-7.
38. Reefhuis J, Honein MA, Schieve LA, Correa A, Hobbs CA, Rasmussen SA, et al. Assisted reproductive technology and major structural birth defects in the United States. *Hum Reprod* 2009;24:360-6.
39. Moussally K, Oraichi D, Berard A. Herbal products use during pregnancy: prevalence and predictors. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2009;18:454-61.

40. Firoozi F, Lemièrè C, Beauchesne M-F, Perreault S, Forget A, Blais L. Impact of maternal asthma on perinatal outcomes: a two-stage sampling cohort study. *Eur J Epidemiol* 2012;27:205-14.
41. Schieve LA, Meikle SF, Peterson HB, Jeng G, Burnett NM, Wilcox LS. Does assisted hatching pose a risk for monozygotic twinning in pregnancies conceived through in vitro fertilization? *Fertil Steril* 2000; 74:288-94.
42. Baerwald AR, Adams GP, Pierson RA. Ovarian antral folliculogenesis during the human menstrual cycle: a review. *Hum Reprod Update* 2012; 18:73-91.
43. Albano C, Platteau P, Nogueira D, Cortvrindt R, Smitz J, Devroey P. Avoidance of multiple pregnancies after ovulation induction by supernumerary preovulatory follicular reduction. *Fertil Steril* 2001; 76:820-2.
44. Palomba S, Falbo A, La Sala G. Metformin and gonadotropins for ovulation induction in patients with polycystic ovary syndrome: a systematic review with meta-analysis of randomized controlled trials. *Reprod Biol Endocrinol* 2014; 12:3.
45. Palomba S, Falbo A, La Sala G. Effects of metformin in women with polycystic ovary syndrome treated with gonadotropins for in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection cycles: a systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. *BJOG* 2013; 120:267-76.
46. Palomba S, Falbo A, Russo T, Orio F, Tolino A, Zullo F. Systemic and local effects of metformin administration in patients with polycystic ovary syndrome (PCOS): relationship to the ovulatory response. *Hum Reprod* 2010; 25:1005-13.
47. Tasdemir S, Ficicioglu C, Yalti S, Gurbuz B, Basaran T, Yildirim G. The effect of metformin treatment to ovarian response in cases with PCOS. *Arch Gynecol Obstet* 2004; 269:121-4.
48. Palomba S, Falbo A, Orio F, et al. A randomized controlled trial evaluating metformin pre-treatment and co-administration in non-obese insulin-resistant women with polycystic ovary syndrome treated with controlled ovarian stimulation plus timed intercourse or intrauterine insemination. *Hum Reprod* 2005;20: 2879-86.
49. Begum M, Akhter S, Ehsan M, Begum M, Khan F. Pretreatment and co-administration of oral anti-diabetic agent with clomiphene citrate or rFSH for ovulation induction in clomiphene citrate-resistant polycystic ovary syndrome. *J Obstet Gynaecol Res* 2013;39:966-73.

## **5.1.7 Analyses non publiées**

### **5.1.7.1 Analyses descriptives des types spécifiques de SO utilisés dans la population à l'étude**

Afin de générer des hypothèses quant au rôle de chaque modalité de la PMA ou de combinaison de traitement utilisée dans l'association étudiée, les fréquences des types spécifiques de stimulants ovariens utilisées seul ou en combinaison avec d'autres modalités de PMA parmi les cas (grossesses multiples) et les témoins (les grossesses simples) ont été présentées dans le tableau 4.1.7.1.

Les TRA représentent la modalité de traitement la plus utilisée parmi les cas suivis par la SO seule. Cependant, la SO seule représente la modalité de traitement la plus utilisée parmi les témoins suivis par l'IIU. La majorité des utilisatrices de la SO seule avaient utilisés des stimulants ovariens oraux. Les stimulants ovariens oraux les plus utilisés dans notre population étaient le CC (Clomid) et le Femara. Une plus grande proportion des cas (31.8%) avait utilisé la FIV avec de l'IICS que les témoins (15.4%).

**Tableau 4.1.7.1. Description de l'utilisation des différentes modalités de la reproduction médicalement assistées parmi les cas (naissances multiples) et les témoins (naissances simples) dans la population exposée aux TRA**

Nombre de grossesses exposées à la PMA	Grossesses exposées		
	Totale N = 465 n (%)	Multiples n = 334 n (%)	Simplees n = 131 n (%)
<b>La reproduction médicalement assistée</b>			
Stimulants ovariens oraux seuls	188 (40.4)	103 (30.8)	85 (64.9)
Stimulants ovariens injectable seuls	13 (2.8)	10 (3.0)	3 (2.3)
Insémination intra-utérine + SO	92 (19.8)	66 (19.8)	26 (19.9)
Techniques de reproduction assistée	172 (37.0)	155 (46.4)	17 (13.0)
<b>Stimulants ovariens oraux seuls</b>	<b>188</b>	<b>103</b>	<b>85</b>
Clomid®	164 (87.2)	92 (89.3)	72 (84.7)
Femara®	11 (5.8)	3 (2.9)	8 (9.4)
Tamoxifen®	2 (1.1)	2 (1.9)	0 (0.0)
Clomid® and Femara®	9 (4.8)	4 (3.9)	5 (5.9)
Clomid® and Tamoxifen®	2 (1.1)	2 (1.9)	0 (0.0)
<b>Stimulants ovariens injectable</b>	<b>13</b>	<b>10</b>	<b>3</b>
Gonal-F® and Clomid®	2 (15.4)	2 (20.0)	0 (0.0)
Menopur® and Clomid®	2 (15.4)	2 (20.0)	0 (0.0)
Puregon® and Clomid®	5 (38.5)	4 (40.0)	1 (33.3)
Puregon® and Femara®	3 (23.1)	1 (10.0)	2 (66.7)
Repronex® and Clomid®	1 (7.7)	1 (10.0)	0 (0.0)
<b>Insémination intra-utérine + SO</b>	<b>92</b>	<b>66</b>	<b>26</b>
Clomid® only	55 (59.8)	39 (59.1)	16 (61.5)
Femara® only	5 (5.4)	3 (4.6)	2 (7.7)
Clomid® and Femara®	1 (1.1)	1 (1.5)	0 (0.0)
Clomid® and Gonal-F®	7 (7.6)	5 (7.6)	2 (7.7)
Clomid® and Menopur®	1 (1.1)	1 (1.5)	0 (0.0)
Clomid® and Puregon®	5 (7.6)	4 (6.1)	1 (3.8)
Clomid® and Repronex®	7 (7.6)	5 (7.6)	2 (7.7)

Nombre de grossesses exposées à la PMA	Grossesses exposées		
	Totale N = 465 n (%)	Multiples n = 334 n (%)	Simple n = 131 n (%)
Femara® and Puregon®	3 (3.3)	1 (1.5)	2 (7.7)
Femara® and Repronex®	2 (2.2)	2 (3.0)	0 (0.0)
Tamoxifen® and Puregon®	1 (1.1)	1 (1.5)	0 (0.0)
Clomid®, Femara® and Gonal-F®	1 (1.1)	1 (1.5)	0 (0.0)
Clomid®, Femara® and Repronex®	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (3.8)
Clomid®, Femara®, Repronex® and Gonal-F®	2 (1.5)	2 (3.0)	0 (0.0)
Clomid®, Tamoxifen®, Repronex®, Puregon® and Orgalutran®	1 (1.1)	1 (1.5)	0 (0.0)
<b>Techniques de reproduction assistée</b>			
Nombre de TRA reporté dans le questionnaire	<b>172</b>	<b>155</b>	<b>17</b>
FIV	<i>n</i> = 262	<i>n</i> = 236	<i>n</i> = 26
ICSI	147 (56.1)	130 (55.1)	17 (65.4)
MIV	79 (30.1)	75 (31.8)	4 (15.4)
Éclosion assistée (AH)	10 (3.8)	9 (3.8)	1 (3.8)
GIFT	24 (9.2)	20 (8.5)	4 (15.4)
TESA	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)
	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)

Procréation médicalement assistées (PMA), Techniques de reproduction assistée (TRA), Fécondation in vitro (FIV), Injection intracytoplasmique de spermatozoïdes ou Intra-cytoplasmic sperm injection (ICSI), Maturation in vitro (MIV), Éclosion assistée ou Assisted hatching (AH), Transfert intra-tubaire de gamètes ou gamete intrafallopian transfer (GIFT), Aspiration du sperme testiculaire ou Testicular sperm aspiration (TESA).



### **5.1.7.2 Quantification du risque de naissances multiple associé à l'utilisation des stimulants ovariens seuls administrés par voie orale ou injectables comparé à une conception spontanée**

Les analyses additionnelles, présentées dans le tableau 5.1.7.2, incluent l'évaluation du risque de grossesse multiple associé à l'utilisation de deux types de stimulants ovariens; les stimulants ovariens administrés oraux et les stimulants ovariens injectables. Les estimés du risque de naissance multiple ont été ajustés pour l'indice de masse corporelle, le nombre de naissances vivantes précédentes, l'ethnicité, le revenu familial, le lieu de résidence, vive avec un partenaire, l'historique de sous-fertilité, la réduction d'embryons, le diabète mellitus, le tabagisme régulier avant et au début de la grossesse, la consommation d'alcool avant et au début de la grossesse, et la consommation de café avant et au début de la grossesse. Les résultats de ces analyses ont démontré que l'utilisation des stimulants ovariens oraux utilisé seul été associée à une augmentation de plus de quatre fois du risque de naissance multiple comparé à une CS. L'utilisation des stimulants ovariens injectables utilisé seul été associée à une augmentation de plus de 11 fois du risque de naissance multiple comparé à une CS. Même si ces résultats étaient statistiquement significatifs, les IC autour des estimés étaient relativement larges indiquant une faible précision des estimés du risque.

**Tableau 5.1.7.2. Le risque de naissances multiples associé à l'utilisation de la reproduction médicalement assistée comparé à une conception spontanée**

Variables	Analyses univariées		Analyses multivariées	
	Odds ratio	95%IC	Odds ratio	95%IC
La reproduction médicalement assistée				
Sans reproduction médicalement assistée	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
Stimulants ovariens oraux seuls	3.90	(2.90-5.23)	4.45 <sup>e</sup>	(3.14-6.30)
Stimulants ovariens injectables	10.68	(2.94-38.83)	11.26 <sup>e</sup>	(2.87-44.14)
Insémination intra-utérine <sup>a</sup>	8.15	(5.15-12.90)	9.41 <sup>e</sup>	(5.67-15.63)
Techniques de reproduction assistée <sup>b</sup>	29.31	(17.68-48.58)	31.77 <sup>e</sup>	(18.46-54.68)
Caractéristiques maternelles				
Âge en début de grossesse (années)	1.00	(0.99-1.02)	N.A.	N.A.
Indice de masse corporel (kg/m <sup>2</sup> )				
Normal (< 25)	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
Surpoids (25-29.9)	1.03	(0.88-1.21)	0.91	(0.76-1.08)
Obésité (≥ 30)	1.16	(0.94-1.43)	1.02	(0.81-1.28)
Nombre de naissances vivantes précédentes				
0	2.18	(1.86-2.54)	2.39	(2.01-2.83)
1	3.44	(2.86-4.13)	4.15	(3.40-5.05)
2	3.97	(2.97-5.31)	4.94	(3.64-6.70)
3	4.77	(3.06-7.45)	6.56	(3.78-11.38)
4 et plus				
Ethnicité (Caucasien vs. Autres)	1.26	(0.95-1.67)	1.36	(0.99-1.87)
Revenu familial (CAN\$)				
30 000 et moins	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
30 001-67 000	1.10	(0.89-1.35)	1.03	(0.82-1.30)

67 001 et plus	1.11	(0.91-1.36)	0.88	(0.70-1.10)
Lieu de résidence (urbain vs. Rurale)	1.14	(0.97-1.33)	1.20	(1.00-1.42)
Vivre avec un partenaire vs. Seule	1.10	(0.78-1.56)	0.96	(0.65-1.42)
Spécialité du médecin traitant				
Généraliste	Ref.	Ref.		
Obstétricien-gynécologue	17.08	(10.78-7.07)	N.A.	N.A.
Spécialiste de l'infertilité	150.03	(87.69- 256.70)		
Variables liées à l'état de santé:				
Historique de sous-fertilité (Temps jusqu'à la grossesse >6 mois)	2.17	(1.90- 2.49)	1.09	(0.90-1.31)
Réduction spontanée ou/et sélective d'embryons	18.14	(6.35-51.78)	3.31	(0.97-11.29)
Suivi des traitements d'infertilité	8.81	(6.86-11.31)	N.A.	N.A.
Diabète mellitus <sup>d</sup>	1.32	(1.05-1.65)	1.23	(0.95-1.58)
Style de vie avant et au début de la grossesse:				
Tabagisme régulier	1.08	(0.90-1.29)	1.30	(1.06-1.58)
Consommation d'alcool	0.88	(0.75-1.03)	1.01	(0.84-1.20)
Consommation de café	1.08	(0.89-1.31)	1.13	(0.91-1.40)

<sup>a</sup> Utilisé avec des stimulants ovariens. <sup>b</sup> Les techniques de reproduction assistée (TRA) inclut la fécondation in vitro (FIV), l'injection intracytoplasmique de spermatozoïdes ou intra-cytoplasmic sperm injection (ICSI), la maturation in vitro (MIV), l'éclosion assistée ou assisted hatching (AH), le transfert intra-tubaire de gamètes ou gamete intrafallopian transfer (GIFT), l'aspiration du sperme testiculaire ou testicular sperm aspiration (TESA). <sup>c</sup> Ultrason, test sanguin pour le niveau hormonal ou urinaire pour la détection de l'ovulation. <sup>d</sup> Diagnostique de diabète dans l'année avant le début de la grossesse. <sup>e</sup> Ajustés pour l'indice de masse corporelle, le nombre de naissances vivantes précédentes, l'ethnicité, le revenu familial, le lieu de résidence, vive avec un partenaire, l'historique de sou-fertilité, la réduction d'embryons, le diabète mellitus, le tabagisme régulier, la consommation d'alcool, et la consommation de café.

### **5.1.7.3 Quantification du risque de naissances multiples associé à l'utilisation par différentes modalités de traitements de l'infertilité comparé à l'utilisation des stimulants ovariens oraux utilisé seuls**

Des analyses additionnelles, présentées dans le tableau 5.1.7.3, ont été conduites afin d'évaluer le risque de naissances multiples associé à l'utilisation des stimulants ovariens injectables, l'IUI et les TRA comparativement à l'utilisation des stimulants ovariens oraux seuls. Les estimés du risque de naissances multiples ont été ajustés pour l'IMC, le nombre de naissances vivantes précédentes, l'ethnicité, le revenu familial, le lieu de résidence, vivre avec un partenaire, la réduction d'embryons, le diabète mellitus, le tabagisme régulier avant et au début de la grossesse, la consommation d'alcool avant et au début de la grossesse, et la consommation de café avant et au début de la grossesse. Les résultats de ces analyses ont démontré que l'utilisation des stimulants ovariens injectables seuls augmentait, de plus de trois fois le risque de naissances multiples comparativement à l'utilisation de stimulants ovariens oraux seuls. Cette dernière augmentation du risque n'était pas statistiquement significative. Comparé à l'utilisation de stimulants ovariens oraux seuls, l'utilisation de l'IUI et des TRA ont été associées à une augmentation de plus de deux fois et de plus de huit fois du risque de naissances multiples, respectivement. Même si ces résultats étaient statistiquement significatifs, les IC autour de ces estimés étaient relativement larges indiquant une faible précision des estimés du risque.

**Tableau 5.1.7.3. Le risque de naissances multiples associé à l'utilisation de la reproduction médicalement assistée (PMA) comparé à l'utilisation des stimulants ovariens oraux**

Variables	Analyses univariées		Analyses multivariées	
	Odds ratio	95%IC	Odds ratio	95%IC
La reproduction médicalement assistée				
Stimulants ovariens oraux seuls	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
Stimulants ovariens injectables	2.75	(0.73-10.32)	3.10 <sup>e</sup>	(0.63-15.22)
Insémination intra-utérine <sup>a</sup>	2.09	(1.22-3.58)	2.12 <sup>e</sup>	(1.15-3.91)
Techniques de reproduction assistée <sup>b</sup>	7.52	(4.22-13.40)	8.79 <sup>e</sup>	(4.46-17.29)
Caractéristiques maternelles				
Âge en début de grossesse (années)	1.03	(0.98-1.08)	N.A.	N.A.
Indice de masse corporel (kg/m <sup>2</sup> )				
Normal (< 25)	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
Surpoids (25-29.9)	0.76	(0.46-1.26)	1.11	(0.59-2.10)
Obésité (≥ 30)	0.44	(0.25-0.77)	0.56	(0.29-1.09)
Nombre de naissances vivantes précédentes				
0	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
1	3.66	(2.30-5.82)	3.89	(2.25-6.70)
2	6.55	(3.07-13.98)	7.59	(3.30-17.43)
3 et plus	4.99	(1.41-17.64)	8.18	(1.96-34.24)
Ethnicité (Caucasien vs. Autres)	3.21	(1.44- 7.14)	8.42	(2.86-24.87)
Revenu familial (CAN\$)				
30 000 et moins	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
30 001-67 000	3.64	(1.42-9.38)	2.20	(0.71-6.84)
67 001 et plus	3.16	(1.32-7.56)	1.06	(0.35-3.17)
Lieu de résidence (urbain vs. Rurale)	1.33	(0.77-2.31)	1.33	(0.68-2.61)
Vivre avec un partenaire vs. Seule	5.23	(0.95-28.90)	8.63	(1.24-60.28)
Spécialité du médecin traitant				
Généraliste	Ref.	Ref.	N.A.	N.A.
Obstétricien-gynécologue	1.38	(0.58-3.28)		

Spécialiste de la fertilité	3.15	(1.34-7.37)		
Variables liées à l'état de santé:				
Réduction spontanée ou/et sélective d'embryons	11.43	(1.54-85.03)	7.09	(0.86-58.50)
Suivi des traitements de l'infertilité	1.60	(1.02-2.51)	N.A.	N.A.
Diabète mellitus <sup>d</sup>	2.09	(0.95-4.60)	2.31	(0.92-5.85)
Style de vie avant et au début de la grossesse:				
Tabagisme régulier	0.84	(0.40-1.78)	1.59	(0.63-4.00)
Consommation d'alcool	0.93	(0.54-1.61)	0.76	(0.39-1.47)
Consommation de café	1.05	(0.57-1.96)	1.20	(0.57-2.52)

---

<sup>a</sup> Utilisé avec des stimulants ovariens. <sup>b</sup> Les techniques de reproduction assistée (TRA) inclut la fécondation in vitro (FIV), l'injection intracytoplasmique de spermatozoïdes ou intra-cytoplasmic sperm injection (ICSI), la maturation in vitro (MIV), l'éclosion assistée ou assisted hatching (AH), le transfert intra-tubaire de gamètes ou gamete intrafallopian transfer (GIFT), l'aspiration du sperme testiculaire ou testicular sperm aspiration (TESA). <sup>c</sup> Ultrason, test sanguin pour le niveau hormonal ou urinaire pour la détection de l'ovulation. <sup>d</sup> Diagnostique de diabète dans l'année avant le début de la grossesse. <sup>e</sup> Ajustés pour l'indice de masse corporelle, le nombre de naissances vivantes précédentes, l'ethnicité, le revenu familial, le lieu de résidence, vive avec un partenaire vs. Seule, la réduction d'embryons, le diabète mellitus, le tabagisme régulier, la consommation d'alcool, et la consommation de café.

## **5.2 L'utilisation de la PMA et le risque de malformations congénitales majeures – l'étude AtRISK**

Article publié dans: *Birth Defects Research Part B: Developmental and Reproductive Toxicology*. 2016 Jun;107(3):136-47.

Inclut et reproduit avec la permission des coauteurs et des éditeurs (*Annexe 7 et 8*)

**Ovarian Stimulators, Intrauterine Insemination, and Assisted Reproductive Technologies  
Use and the Risk of Major Congenital Malformations—The AtRISK Study**

Sonia Chaabane,<sup>1,2</sup> Odile Sheehy,<sup>1</sup> Patricia Monnier,<sup>3,4</sup> François Bissonnette,<sup>5</sup> Jacquetta M. Trasler,<sup>4,6,7</sup> William Fraser,<sup>8,9</sup> and Anick Bérard<sup>1,2\*</sup>

1 Research Center, CHU Ste-Justine, Montreal, Quebec, Canada

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

3 Department of Obstetrics and Gynecology, Royal Victoria Hospital, University Reproductive Center, Montreal, Quebec, Canada

4 Faculty of Medicine, McGill University, Montreal, Quebec, Canada

5 OVO Fertility Clinic, Montreal, Quebec, Canada

6 Departments of Pediatrics, Human Genetics and Pharmacology & Therapeutics, McGill University, Montreal, Quebec, Canada

7 Research Institute at the Montreal Children's Hospital, McGill University Health Centre, Montreal, Quebec, Canada

8 Department of Obstetrics and Gynecology, University of Sherbrooke, Sherbrooke, Quebec, Canada

9 Faculty of Medicine, University of Montreal, Quebec, Canada



### **5.2.1 Abstract**

**OBJECTIVE:** To quantify the risk of major congenital malformations (MCMs) associated with the use of ovarian stimulators alone, intrauterine insemination (IUI), and assisted reproductive technologies (ARTs).

**METHODS:** We conducted a case–control analysis using a birth cohort, built with the linkage of data obtained by a self-administered questionnaire, medical, pharmaceutical, and birth databases. Cases were pregnancies with at least one live birth with an MCM. Controls were pregnancies that did not result in major or minor congenital malformations. Multiple logistic regression models were used to calculate the odds ratios (ORs) and confidence intervals (CIs).

**RESULTS:** Among the 5021 pregnancies identified, 825 were cases of MCM and 4196 were controls. Compared with spontaneous conception, the use of ART increased the risk of major urogenital malformations (adjusted OR, 3.11; 95% CI, 1.33–7.27). The use of IUI was associated with an increased risk of major musculoskeletal malformations (adjusted OR, 2.02; 95% CI, 1.10–3.71). Among the 471 women who used fertility treatments for conception, the use of ART was associated with an increased risk of any MCM (adjusted OR, 1.66; 95% CI, 1.00–2.79) and urogenital malformations (adjusted OR, 7.18; 95% CI, 1.59–32.53) when compared with ovarian stimulators used alone.

**CONCLUSIONS:** The use of ART and IUI was associated with an increased risk of major musculoskeletal and urogenital malformations. ART was associated with a higher risk of MCM compared to ovarian stimulators used alone. Even the adjustment, a contribution of the underlying subfertility problems cannot completely ruled-out given the differences in the severity of subfertility.

*Birth Defects Res (Part B)* 107:136–147, 2016. © 2016 Wiley Periodicals, Inc.

Key words: assisted reproduction; ovarian stimulation; intrauterine insemination; in vitro fertilization; risk; congenital malformation; observational study and epidemiology

**Abbreviations:** AH, assisted hatching; ART, assisted reproductive technology; CC, clomiphene citrate; CI, confidence interval; GIFT, gamete intrafallopian transfer; ICD-9, International Classification of Diseases, ninth revision; ICD-10, International Classification of Diseases, tenth revision; ICSI, intracytoplasmic sperm injection; ISQ, Institut de la Statistique du Québec; IUI, intrauterine insemination; IVF, in vitro fertilization; MCM, major congenital malformations; OR, odds ratio; OS, ovarian stimulators; RAMQ, Régie de l'Assurance Maladie du Québec; TTP, time to pregnancy; ZIFT, zygote intrafallopian transfer

Additional Supporting Information may be found in the online version of this article.

\*Correspondence to: Anick Bérard, Sainte-Justine Hospital, Research Center, 3175, chemin de la Côte-Ste-Catherine, Montreal, Quebec H3T 1C5, Canada. E-mail: [anick.berard@umontreal.ca](mailto:anick.berard@umontreal.ca)

Grant sponsor: Drug Safety and Effectiveness Network (DSEN); Grant sponsor: Canadian Institutes of Health Research (CIHR).

Received 26 February 2016; Accepted 29 April 2016

Published online in Wiley Online Library ([wileyonlinelibrary.com/journal/bdrb](http://wileyonlinelibrary.com/journal/bdrb)) DOI: 10.1002/bdrb.21178

### **5.2.2 Introduction**

Medically assisted reproduction encompasses all types of fertility treatments including ovarian stimulators used with or without intrauterine insemination (IUI) or assisted reproductive technologies (ARTs). The latter procedures include in vitro fertilization (IVF), which can be used with or without in vitro maturation, intracytoplasmic sperm injection (ICSI), gamete intrafallopian transfer (GIFT), and zygote intrafallopian transfer (ZIFT), and assisted hatching (AH; Zegers-Hochschild et al., 2009). In North America and Europe, 1 to 3% of children are born following ART use (Wilkins-Haug, 2008). In 2011, the number of ART treatment cycles reached 23,997 in Canada, a 30% increase from the previous year (Gunby, 2013). Many developed countries provide a partial or total public funding for IVF costs, such as, Australia, Austria, Denmark, the United Kingdom, Finland, The Netherlands, and Sweden (Zhu et al., 2006; CADTH, 2010). In 2010, the Quebec government introduced a public plan that reimburses ovarian stimulators with an unlimited number of IUIs and the first three cycles of ART (Quebec and Government, 2014). The use of ART increases the risk of multiple births, perinatal mortality, preterm delivery, and low birth weight in singleton pregnancies (Klemetti et al., 2002; Helmerhorst et al., 2004; Jackson et al., 2004; Fauser et al., 2005; Ombelet et al., 2006; Pandey et al., 2012; Pinborg et al., 2013). However, the effect of medically assisted reproduction on the risk of major congenital malformations (MCMs) remains controversial (Kallen et al., 2002; Kurinczuk et al., 2004; Klemetti et al., 2005; Midrio et al., 2006; Alukal and Lamb, 2008; Reefhuis et al., 2009, 2011; Steel and Sutcliffe, 2009; Kallen et al., 2010; Tararbit et al., 2011; Hansen et al., 2013). Certain variability between studies can be explained by methodological differences related to the study design, the study population, and the adjustment for confounders as well as the role played by the underlying subfertility on the risk of MCM. Moreover, few

studies focused on the risk of MCM associated with the use of ovarian stimulators and IUI without ART (Kallen et al., 2002; Wang et al., 2002; Olson et al., 2005; Zhu et al., 2006; Damgaard et al., 2008; Reefhuis et al., 2011). These studies were not designed to establish the risk of different types of MCM and do not distinguish between monotherapy use of ovarian stimulators and in combination with IUI. A full review of the risk of specific congenital malformations associated with the use of individual fertility treatments is needed to understand the impact of the publicly funded fertility treatments and their public health implications. Hence, the objective of this study was to quantify the risk of major cardiovascular, urogenital, musculoskeletal, and other types of MCM associated with medically assisted reproduction treatments. This study was conducted in a birth cohort built from a linkage of medical, hospital, pharmaceutical, and birth databases in Quebec with the additional maternal self-reported data on medically assisted reproduction exposures and lifestyle factors used as a data source.

### **5.2.3 Materials and methods**

#### *Study Design and Data Sources*

We conducted a case–control analysis using data from a cohort built by a random selection of births with at least one live born between January 2006 and December 2008 in the Régie de l'Assurance Maladie du Québec (RAMQ) database using ICD-9 and medical procedure codes related to vaginal or c-section deliveries (Chaabane et al., 2015). Data on the mothers and children after the end of the pregnancy were obtained with the linkage of data from a maternal self-administered questionnaire with three administrative databases: (1) RAMQ, (2) MEDECHO, and (3) Institut de la Statistique du Québec (ISQ). The RAMQ provides medical coverage to all 7.8 million Quebec residents and includes information on medical services (diagnoses and procedures) dispensed, emergency department visits and hospitalizations (date and diagnoses coded using the International Classification of Diseases, ninth revision, ICD-9). The MED-ECHO database records acute care hospitalizations and includes data on the primary and secondary discharge diagnoses (coded with ICD-9 until the end of 2005 or International Classification of Diseases, tenth revision [ICD-10] since 2006), date of admission, duration of hospitalization, and treatments received during the stay in the hospital. The ISQ database provides demographic information on the mother, father, and baby. Comparisons of ISQ data and medical charts have shown ISQ data to be complete and valid (Vilain et al., 2008). Additional data were collected via self-administered questionnaire sent to all selected mothers to obtain data on: medically assisted reproduction utilization (ovarian stimulators, ART, and medication use during the fertility treatment); and baseline (before pregnancy) information on lifestyles, sociodemographic status, weight, and height. Information collected by the

questionnaire were linked to RAMQ, MED-ECHO, and the ISQ databases using the Quebec residents' unique identifier "numéro d'assurance maladie."

### *Outcome Definition*

Cases of MCM were defined as: women with infants diagnosed with an MCM (without minor congenital malformation), defined according to the ICD-9 codes (740–759 excluding codes of minor congenital malformations: 743.6, 744.1–744.4, 744.8, 744.9, 747.0, 747.5, 750.0, 752.4, 752.5, 754.6, 755.0, 755.1, 757.2–757.6, 757.8, 757.9) and the ICD-10 codes (Q00–Q99, excluding codes of minor malformations: Q10, Q16.2, Q17.0–Q17.9, Q18.0–Q18.2, Q18.4–Q18.9, Q25.0, Q27.0, Q38.1 Q51.5, Q51.6, Q52.0–Q52.7, Q53.0–Q53.9, Q66.3–Q66.6, Q69.0–Q699, Q70.0–Q70.9, Q81.0–Q81.9, Q82.1–Q82.9, Q83.0–Q83.9, Q84.0–Q84.9, Q85.0, Q86.0, Q95.0–Q95.2, Q95.4–Q95.5, Q95.9). Minor malformations were not considered because they are likely diagnosed selectively (hence detection bias, misclassification of the outcome; Tamblyn et al., 1995; Public Health Agency of Canada. Congenital Anomalies in Canada 2013: A Perinatal Health Surveillance Report, 2013). ICD-9 and ICD-10 codes of MCM within the RAMQ and MED-ECHO databases have been validated against patient charts (Blais et al., 2013). For the analysis according to the organ system, MCM were grouped as follow: central nervous system anomalies (ICD-9: 740–742; ICD-10: Q00–Q07); eye, ear, face, and neck anomalies (ICD-9: 743–744; ICD-10: Q10–Q18); congenital heart defects (ICD-9: 745–746; ICD-10: Q20–Q24); circulatory system anomalies (ICD-9: 747; ICD-10: Q25–Q28); respiratory system anomalies (ICD-9: 748; ICD-10: Q30–Q34); cleft lip and/or palate (ICD-9: 749; ICD-10: Q35–Q37); digestive system anomalies (ICD-9: 750–751; ICD-10: Q38–Q45); urogenital system anomalies (ICD-9: 752–753; ICD-10: Q50–Q56 and Q60–Q64); musculoskeletal

anomalies (ICD-9: 754–756; ICD-10: Q65–Q79); skin, hair, and nails (ICD-9: 757; ICD-10: Q80–Q84); chromosomal anomalies (ICD-9:758; ICD-10: Q90–Q99); and congenital malformations (ICD-9: 757 and 759; ICD-10: Q80–Q89).

We consider only one infant per pregnancy. In pregnancies with multiple births, one newborn was randomly selected in pregnancies with nonmalformed infants or with more than one malformed infant. In instances where multiple gestations resulted in both malformed and nonmalformed infants, we selected the malformed infant in the analysis. The control group comprised mothers of infants with no congenital malformation diagnosis. For both cases and controls, we set the index date as the time of delivery.

The occurrence of an MCM was evaluated during the first year of live (from the index date to 12 months after).

### *Exposure Definition*

Exposure to medically assisted reproduction was first defined dichotomously. To measure the risk of MCM associated with different fertility treatments, in a primary analysis, women were categorized into three mutually exclusive groups: (1) women who used oral ovarian stimulators (clomiphene, tamoxifen, letrozole) or injectable ovarian stimulators alone; (2) women who underwent an IUI with ovarian stimulators; and (3) women who had an ART procedure (IVF, ICSI, GIFT, ZIFT, AH). Women who had conceived spontaneously constituted the reference category.

In a secondary analysis, we used the ovarian stimulators alone group, as a reference group.

### *Covariates*

A priori selected confounders included in the multivariable analyses were (1) multiplicity status (multiple vs. singleton), (2) maternal obesity (body mass index, BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>; Health Canada, 2011), (3) medication dispensed during pregnancy (an indicator of the women's health), (4) pregnancy history variables (subfertility defined as time to pregnancy [TTP]  $>6$  months [definition used in fertility clinics in Quebec; Infertility: Questions and Answers, 2014]): parity, prematurity (delivery before 37 weeks of gestation): because preterm infants are more followed than term infants, (5) health-related variables before or during pregnancy (diabetes mellitus [ICD-9 codes: 250.0–250.9, 271.4, 790.2, 648.0, and 648.8 or ICD-10: E10–E14, R730, O243, and O998], hypertension [ICD-9 codes: 401.0–405.9, 642.0–642.9, 362.1, 416.0, 437.2 and 796.2 or ICD-10: I10–I15, O10–O16, H350, I270, I674, R030]), and (6) folic acid use.

### *Statistical Analyses*

Descriptive statistics, using chi-square test and t-test, were used to describe the study population. Unconditional logistic regression models were used to estimate the risk of MCMs associated with medically assisted reproduction use (yes/no). The risk was approximated using odds ratios (ORs) and corresponding 95% confidence intervals (CIs). Confounding was evaluated using priori selected confounders based on the literature and the data availability as well as by contrasting ORs between univariate and multivariate models. In primary analyses, we evaluated medically assisted reproduction use as a binary exposure (yes/no). Additional analyses of individual fertility treatments: ovarian stimulators use alone (group 1); IUI use with ovarian stimulators (group 2); and ART, including IVF, ICSI, in vitro maturation, GIFT, ZIFT, and AH (group 3), nonmedically assisted reproduction use (reference category), were conducted. Among the subgroup of medically assisted reproduction users, we compared the risk



of MCM among IUI and ART users with the risk of ovarian stimulators use alone (reference category). We also conducted analyses according to organ systems. If a child had more than one MCM affecting different organ systems, the child was considered in all corresponding analyses. There was no adjustment for multiple testing. Missing values in database and questionnaire variables were replaced by random imputation using the distribution of the variable among patients with complete data. This method allows preservation of the variable's distribution observed in the sample with non-missing values.

Statistical analyses were performed using SAS software (SAS Institute) release 9.2.

This study was approved by the CHU Sainte-Justine's Ethics Committee. Data linkage was further authorized by the Commission d'accès à l'information (CAI) of Quebec. All subjects gave informed consent to participate.

#### **5.2.4 Results**

The birth cohort used for this study was described in detail in a previous publication (Chaabane et al., 2015). Briefly, during the study period, a total of 12,920 live deliveries were identified at the RAMQ with appropriate linkage at ISQ: 9705 singleton pregnancies and 3215 multiple pregnancies. Thereafter, a questionnaire was sent to all identified subjects to collect information on medically assisted reproduction use.

A total of 5035 mothers accepted to participate and completed the self-administrated questionnaire (38.9% response rate). Of those eligible mothers, we excluded nine IUI pregnancies without ovarian stimulators use or infertility or subfertility disorders, and five pregnancies with only minor congenital malformations, resulting in 5021 women in the final study population (Fig. 1). Responders were compared with nonresponders with regards to comorbidity profiles, and were found to be similar (Chaabane et al., 2015).

Eight hundred twenty-five (825; 16.4%) cases of MCM were identified; 61 cases in ART pregnancies (176 exposed pregnancies; 34.7%), 31 in IUI pregnancies (92 exposed pregnancies; 33.7%), 46 in ovarian stimulators pregnancies (203 exposed pregnancies; 22.6%), and 687 in nonmedically assisted reproduction pregnancies (4550 pregnancies; 15.1%). Maternal characteristics, pregnancy history, and comorbidity status for cases and controls are presented in Table 1. Mean maternal age, obesity status, parity, family income, region of residence, and lifestyles were similar between cases and controls. However, cases were more likely to have used medically assisted reproduction, have a history of subfertility, multiple births, premature delivery, and maternal hypertension than controls.

Table 2 summarizes MCM according to organ systems. Cardiac malformations (166 cases, 3.3%), urogenital system malformations (118 cases, 2.3%), and musculoskeletal malformations (379 cases, 7.5%) were the most frequent anomalies in the study population. The frequencies of other MCM were described in Supporting Information Table S1.

Results on the risk of MCM associated with medically assisted reproduction use compared with nonuse are shown in Table 3. In the dichotomous medically assisted reproduction exposure model, the crude OR suggested an increased risk of any MCM (OR, 2.33; 95% CI, 1.88–2.89) with medically assisted reproduction, but after adjustment for potential confounders, the association was no longer statistically significant (adjusted OR, 1.31; 95% CI, 0.98–1.74). However, when analyzing the risk of major musculoskeletal malformations, we observed a statistically significant increase with medically assisted reproduction use (adjusted OR, 1.48; 95% CI, 1.00–2.19;  $p = 0.0491$ ). Although all types of medically assisted reproduction showed an increase in the risk of major musculoskeletal malformations, only IUI was associated with an increased risk (adjusted OR, 2.02; 95% CI, 1.10–3.71). Looking at specific medically assisted reproduction procedures, ART showed a statistically significant increase in risk of major urogenital malformations (adjusted OR, 3.11; 95% CI, 1.33–7.27).

Secondary analyses involving the subgroup of 471 medically assisted reproduction users are presented in Table 3. Compared to ovarian stimulators monotherapy, ART use was associated with an increased risk of major urogenital malformations (adjusted OR, 7.18; 95% CI, 1.59–32.53) and a non-statistically significant increased risk of any MCM (adjusted OR 1.66; 95% CI, 1.00–2.79;  $p = 0.255$ ). The frequencies of specific ovarian stimulation used with or without IUI and ART were presented in Table 4. Oral ovarian stimulators were more frequently used

than injectable ovarian stimulators with or without IUI. The clomiphene citrate (CC; Clomid) was the most oral ovarian stimulators used alone or in combination with IUI with comparable frequencies among cases and controls. The combination of IVF with ICSI was more frequently used among cases of MCM than controls.

Results on the association between medically assisted reproduction use and the risk of MCM according to types of MCM as per the organ system were presented in Supporting Information Table S3. We limited the number of adjustment variables to maternal obesity, folic acid use, subfertility, and multiplicity status, as there were limited numbers of cases in each subclass of MCMs. Univariate and multivariate analysis for medically assisted reproduction and all covariates is presented in Supporting Information Table S2. There were statistically significant associations between medically assisted reproduction use and the risk of congenital anomalies of the respiratory system (adjusted OR, 2.58; 95% CI, 1.00–6.72), and other and unspecified congenital anomalies (adjusted OR, 4.08; 95% CI, 1.73–9.63).

### **5.2.5 Discussion**

This study combined information from administrative health databases and maternal self-administered questionnaires and showed that general medically assisted reproduction use was associated with an increased risk of major musculoskeletal malformations compared to spontaneous conception. When evaluating specific medically assisted reproduction types, the use of ART was associated with an increased risk of major urogenital malformations, and IUI was associated with an increased risk of major musculoskeletal malformations compared to spontaneous conception. These findings suggest a potential implication of the gamete manipulations in a laboratory (required for IVF, ICSI, or IUI, e.g.).

Compared to spontaneous conception, ART was associated with the risk of any MCM. This 50% increased risk was comparable to findings from previous meta-analysis (Hansen et al., 2005, 2013). We also found that IUI use was associated with a twofold increased risk of major musculoskeletal malformations that is consistent with Sagot et al. (2012) and Zhu et al. (2006) who reported an increased risk among singleton births. Although the extent of risk differs among the studies, they all show an increase in risk with overlapping CIs. Finally, the threefold increased risk of major urogenital malformations and ART usage in our study is consistent with Sagot et al. (2012) and Reefhuis et al. (2009), who reported an increased risk with IVF use among singleton. The study of Davies et al. (2012) also reported an increased risk of urogenital abnormalities; however, the increase in the risk was lower (30%), which could be due to the pooling of all types of fertility treatments. Indeed, if the observed associations with some types of MCM are due to the gamete's manipulations (e.g., in IVF techniques) rather than ovarian stimulators, pooling higher risk treatments involving gametes manipulations (e.g., IVF) with lower risk treatments not involving gametes manipulations (e.g. ovarian stimulators use alone),

in one group, will mask the effect of ART and underestimate the risk estimate. The increased risk of musculoskeletal malformations associated with ovarian stimulators used alone was not statistically significant. This can partly be explained by the lack of statistical power that is a common issue when studying rare diseases. The association between MCMs and ovarian stimulators used alone is understudied and contradictory in the literature. Reefhuis et al. (2011) identified several associations between CC use only (first line ovarian stimulators) and the risk of MCM, whereas Davies et al. (2012) fails to demonstrate a risk of MCMs when mothers undergo ovulation induction but not following CC.

This study has several strengths. First, it is a large population-based and all MCM codes used to identify cases have been validated (Blais et al., 2013). Previous studies have focused on assessing the risks of ART procedures (Hansen et al., 2002; Källén et al., 2005, 2010; Reefhuis et al., 2009; Tararbit et al., 2011); we contribute further to literature by evaluating the risks of both ART (IVF-based procedures) and non-ART fertility treatments (ovarian stimulators, IUI) separately. Our medically assisted reproduction classification is consistent with Tararbit et al. (2011), Wen et al. (2012), and Hansen et al. (2002), who found no difference in the risk of MCM between IVF and ICSI use. Few studies in the literature suggest that subfertility itself, regardless of the treatment used, is associated with an increased risk of adverse pregnancy outcomes (Basso and Baird, 2003; Thomson et al., 2005; Romundstad et al., 2008). The proposed three ways to partially or totally take into account the effect of the indication (subfertility) are as follows: the use of subfertile reference group who conceived without any fertility treatment (Reddy et al., 2007; Rimm et al., 2011; Davies et al., 2012; Pinborg et al., 2013), the adjustment for subfertility using the TTP as an indicator of subfertility (Rimm et al., 2011; Messerlian et al., 2013; Pinborg

et al., 2013), and the use of a group of women using other fertility treatments then with similar underlying conditions as a comparator (i.e., IVF vs. ovarian stimulators alone, e.g.).

In our study, we used the two latest ways (primary and secondary analysis) to address the subfertility issue based on the data availability.

The definition of TTP used in clinics differs according to the woman's age and subfertility history. According to the Canadian guidelines, because of the decline in fertility and the increased time to conception that occurs after the age of 35, women >35 years of age should be referred for infertility workup after 6 months of trying to conceive. Ovarian reserve testing may be considered for women <35 years of age with risk factors for decreased ovarian reserve (Liu et al., 2011). A TTP of 12 months and more is used for women of <35 years of age without a known medical or fertility problem. The cut-point used to define the TTP varies, from 6 months to more than 37 months according to studies (Basso and Baird, 2003; Cooney et al., 2006; Zhu et al., 2006; Raatikainen et al., 2010; Rimm et al., 2011; Messerlian et al., 2013; Pinborg et al., 2013). Cooney et al. (2006) found similar results regarding the risk of adverse pregnancy outcomes when used a TTP  $\geq$  6 months and TTP >12 months (Cooney et al., 2006). Comparable to our study, Raatikainen et al. (2010) used a TTP <6 months as a reference category (fertile women; Raatikainen et al., 2010).

The main potential limitation is possible recall bias for medically assisted reproduction exposure status. Indeed, the questionnaire on medically assisted reproduction utilization was sent between 1 and 4 years after birth, and thus recall bias cannot be excluded. Several validation studies reported a high validity of maternally reported ART (Hvidtjørn et al., 2009; Herbert et al., 2012; Buck Louis et al., 2015). The study of Herbert et al. (2012) concluded that the self-reported use

of IVF is very likely to be valid (kappa,  $\kappa = 0.83$ ). They also found a good agreement of self-reported ovarian induction use with medication claims ( $\kappa = 0.71$ ). Among all consenters, the non-use of IVF or ovulation induction was consistently a valid measure (Herbert et al., 2012). Moreover, medically assisted reproduction treatments can be invasive and represent an emotional burden when planning a pregnancy (Huisman et al., 2009); the extent of this bias is minimized.

The response rate to the self-administered questionnaire was 39%. This response rate is similar to previous studies performed with comparable context and designs (Zhu et al., 2006; Moussally et al., 2009; Firoozi et al., 2012).

The TTP is commonly used as an indicator for subfertility and its self-reported validity is high (Joffe et al., 1993). However, used in dichotomous state, the TTP does not reflect severity of subfertility problems regardless the cut-point used for its definition. The best marker of subfertility should be factors attributable to the underlying infertility (e.g., endometriosis, tubal factors, ovulation dysfunction, and male factors). The subfertility problem can be a combination of these factors and is usually not accurately reported by the mother. The information collected regarding medically assisted reproduction utilization was limited to the type of infertility treatment used. Given the way the information was collected, some particularities such as the number of previous cycles, ovarian stimulators dosage, use of fresh or frozen embryos, and male pattern were not measured with precision. This would have been helpful in determining the severity of the underlying infertility problem. Consequently, residual indication bias could remain. Despite that several studies suggest that subfertility is major risk factor for prematurity, low-birth weight, small for gestational age, and perinatal mortality in ART infants (Basso and



Baird, 2003; Messerlian et al., 2013; Pinborg et al., 2013), the impact of the parental subfertility on the risk of different types of MCM is still unclear (Wennerholm et al., 2000; Ericson and Källén, 2001; Kallen et al., 2002; Zhu et al., 2006; Rimm et al., 2011; Pinborg et al., 2013). According to the study of 2013 Pinborg et al. (2013), even in the same mother, ART singleton has a poorer outcome than non-ART sibling, suggesting an impact of the IVF medical protocol. Our secondary analysis, comparing ART use to ovarian stimulators use alone, with most similar indication as compared to spontaneously conceived infants, demonstrated an increase in the risk of urogenital malformation. This finding suggests a potential implication of gametes manipulation. Caution should be given when interpreting the extent of the increased risk given the wide CI and the restricted sample size. The severity of the infertility can be different among ART and ovarian stimulators users alone, which lead to incomplete adjustment for subfertility in this subanalysis. However, this comparison takes into account the effect of the ovarian stimulators, if any, used during ART cycles, in addition to the underlying subfertility problem. Moreover, this subgroup analysis answers the question of which treatment is associated with a lower risk of MCM among the compared options. For ethical reasons, our study was limited to deliveries resulting in liveborns. Some cases of severe congenital malformations lead to miscarriages (Svensson et al., 2014) and stillbirths (Lawn et al., 2016). If these cases of severe malformations were included in our cohort, we will expect a high prevalence of MCM in both medically assisted reproduction and spontaneously conceived groups. If we assume, based on our findings, that certain types of medically assisted reproduction are associated with and increased risk of some types of MCM, we then expect a higher risk of MCM following the use of medically assisted reproduction in the general population, including miscarriages and stillbirths. A higher rate of MCM was noted in the non-medically assisted reproduction group

compared with the usual reported rate of 3 to 5% (Beckman and Brent, 1984). This could be explained by the higher rate of MCM usually observed in the province of Quebec (around 10%) mainly explained by the founder's effects and cluster region with very high rates of MCM (Bérard and Sheehy, 2014). The high prevalence of multiple birth in our no-medically assisted reproduction group could also be an explanation as multiple pregnancy has a higher risk of MCM compared to singletons (Tang et al., 2006). However, an adjustment for the multiplicity status was made throughout MCM risk estimates.

The study population was restricted to those who agreed to participate. A selection bias can then occur if medically assisted reproduction participants differ from medically assisted reproduction nonparticipants on characteristics that can impact the risk of MCM. Data on medically assisted reproduction among nonparticipants is not available and the possibility of a selection bias cannot be ruled out. However, participants were comparable to nonparticipants on factors that can impact the risk of MCM, such as, comorbidities (diabetes and hypertension before the beginning of pregnancy), and the proportion of participants at higher risk of adverse neonatal outcomes (age 35 years). This can serve as indicator for a similar trend among medically assisted reproduction nonparticipants, which minimize the occurrence of a selection bias. The differences in the education level and socioeconomic status, between participants and nonparticipants, may affect the generalizability of our results (Chaabane et al., 2015). Nevertheless, this has a minimal effect on internal validity.

The potential modifying effect of the type of birth (singleton/multiple) has been discussed in the literature because multiple births are known to be independently associated with both ART and malformations (Li et al., 2003; Tang et al., 2006; Reefhuis et al., 2009; Reefhuis et al., 2011).

We adjusted for the multiplicity status. This decision was based on prior studies, which demonstrated that even among singletons, ART use was associated with an increased risk of MCM (Hansen et al., 2005; Reefhuis et al., 2009, 2011). A stratified analysis on multiplicity status demonstrated a comparable effect of medically assisted reproduction use on the risk of MCM among singletons and multiple births (data presented in Supporting Information Tables S4 and S5). Finally, given the high number of comparisons made, chance findings could explain in part some of our findings. Nevertheless, our findings are consistent with several published literatures, and thus chance finding is unlikely to explain our results.

In summary, this study showed that the use of ART is associated with an increased risk of MCM in particular urogenital malformations, and IUI use with ovarian stimulators is associated with an increased risk of major musculoskeletal malformations. ART procedures are associated with an increased risk of urogenital malformations compared to ovarian stimulators use alone. Even the adjustment, a contribution of the underlying subfertility problems to these associations, cannot be completely ruled out given the differences in the severity of subfertility. Additional research is needed to establish biological plausibility. These findings should help regulators, clinicians, and women when making decisions regarding medically assisted reproduction use.

## ACKNOWLEDGMENTS

Anick Bérard is on the endowment research chair on Medications, Pregnancy, and Lactation at the Faculty of Pharmacy of the University of Montreal; Jacquetta M. Trasler is a James McGill Professor of McGill University, and a member of the Research Institute of the McGill University Health Centre; William Fraser is the principal investigator of the Canada Research Chair on perinatal epidemiology at the University of Montreal. We thank CIHR-Quebec Training Network in Perinatal Research (QTNPR) for the training scholarship. The work presented here was carried out in collaboration between all authors. Anick Bérard, Sonia Chaabane, Odile Sheehy, William Fraser, François Bissonnette, Patricia Monnier, and Jacquetta M. Trasler defined the research theme. Anick Bérard obtained funding and ethics approval and designed the research protocol; Sonia Chaabane conducted a literature review; Sonia Chaabane and Odile Sheehy analyzed the data. All authors interpreted the results and wrote the article. Finally, all authors have contributed to, seen, and approved the manuscript.

## CONFLICT OF INTERESTS

François Bissonnette is the Director of OVO Fertility clinic. Other authors have no potential conflicts of interest to disclose.

## TRANSPARENCY DECLARATION

Dr. Anick Bérard affirms that the manuscript is an honest, accurate, and transparent account of the study being reported; that no important aspects of the study have been omitted; and that any discrepancies from the study as have been explained.

## DETAILS OF ETHICS APPROVAL

This study was approved by the CHU Ste-Justine's Ethics Committee. All subjects gave their written informed consent to participate, and the linkage between databases was approved by the Commission d'accès à l'information du Québec (CAI).

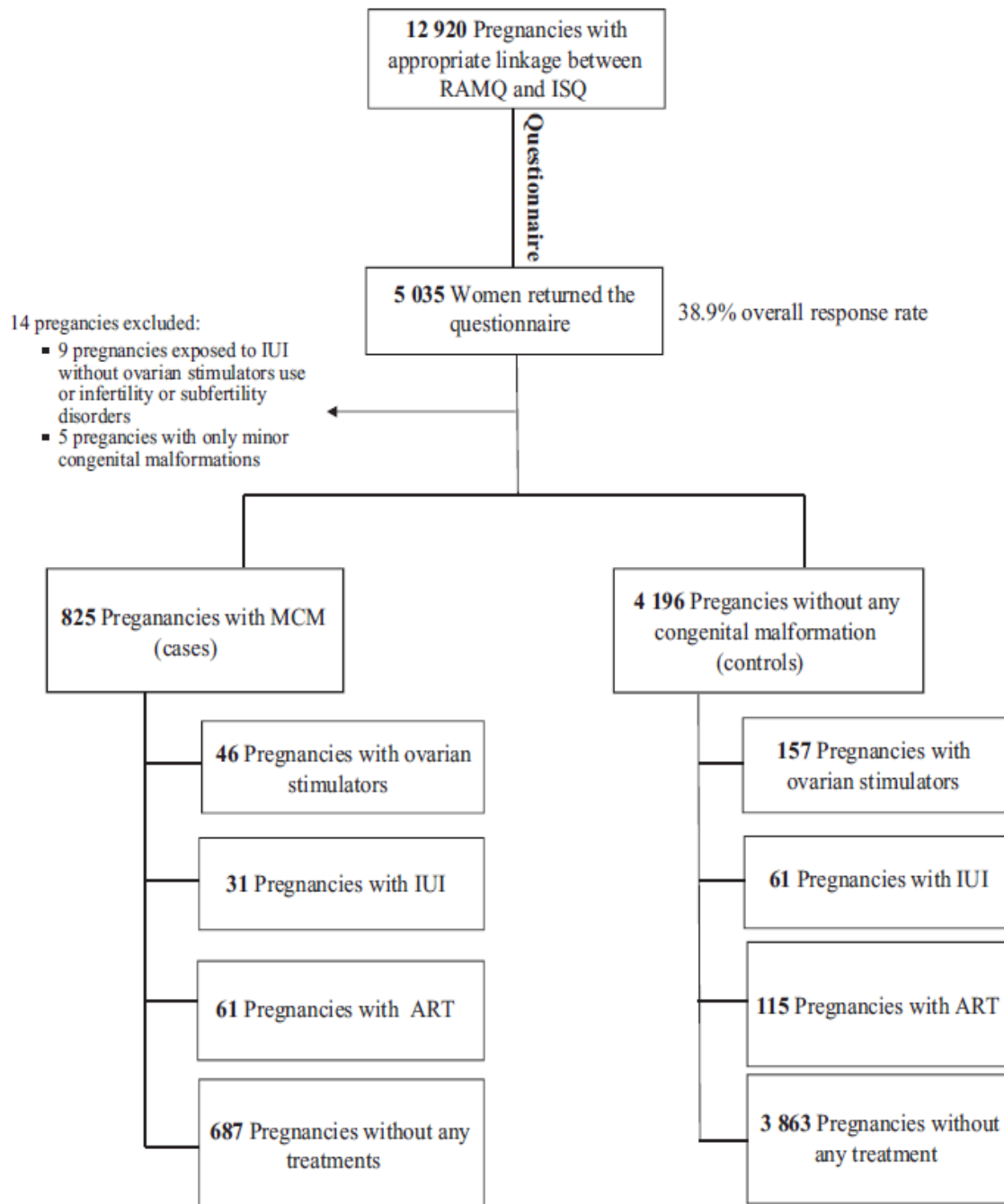


Fig. 1. Study population description. RAMQ, Régie de l'Assurance Maladie du Québec; ISQ, Institut de la Statistique du Québec; OS, ovarian stimulators; IUI, intrauterine insemination; ART, assisted reproductive technology.

**TABLE 1.** Maternal demographic and health status in cases of major congenital malformation and controls.

<b>Characteristics</b>	<b>All pregnancies n = 5021 (n, %)</b>	<b>Cases of MCM n = 825 (n, %)</b>	<b>Controls n = 4196 (n, %)</b>
MAR <sup>a</sup> use	471 (9.4)	138 (16.7)	333 (7.9)
Fertility treatment			
No treatment	4550 (90.6)	687 (83.3)	3863 (92.1)
Ovarian stimulation alone	203 (4.0)	46 (5.6)	157 (3.7)
IUI <sup>b</sup>	92 (1.8)	31 (3.7)	61 (1.4)
ART <sup>c</sup>	176 (3.4)	61(7.4)	115 (2.7)
Multiple births			
singleton	3605 (71.8)	429 (52.0)	3176 (75.7)
multiples	1416 (28.2)	396 (48.0)	1020 (24.3)
<u>Pregnancy history:</u>			
Subfertility (TTP > 6 months) <sup>d</sup>	1280 (25.5)	274 (33.2)	1006 (24.0)
Parity			
0	1797 (35.8)	300 (36.4)	1497 (35.7)
≥1	3224 (64.2)	525 (63.6)	2699 (64.3)
Preterm (< 37 weeks of gestation)	924 (18.4)	272 (33.0)	652 (15.5)
<u>Maternal characteristics:</u>			
Obesity (BMI <sup>e</sup> ≥30) (yes vs. no)	486 (9.7)	81 (9.8)	405 (9.6)
Age at delivery, mean ± SD	30.8 ± 4.4	30.8 ± 4.4	30.8 ± 4.4
≤ 18 yrs	7 (0.1)	1 (0.1)	6 (0.1)
19-25 yrs	512 (10.2)	80 (9.7)	432 (10.3)

26-34 yrs	3469 (69.1)	573 (69.5)	2 896 (69.0)
≥ 35 yrs	1033 (20.6)	171 (20.7)	862 (20.5)
Region of residence, n (%)	933 (18.6)	148(17.9)	785 (18.7)
Rural			
Family income (CAN\$)			
30 000\$ or less	604 (12.0)	89 (10.8)	515 (12.30)
30 001\$-67 000\$	1757 (35.0)	277 (33.6)	1480 (35.3)
67 001\$ or more	2660 (53.0)	459 (55.6)	2201 (52.4)
Ethnicity (Caucasian vs. others)	4739 (94.4)	782 (94.8)	3957 (94.3)
<u>Before or during pregnancy:</u>			
Diabetes (yes vs. no)	478 (9.5)	84 (10.2)	394 (9.4)
Hypertension (yes vs. no)	468 (9.3)	109 (13.2)	359 (8.6)
Folic acid use (yes vs. no)	4559 (90.8)	754 (91.4)	3805 (90.7)
Smoking (yes vs. no)	710 (14.1)	106 (12.8)	604 (14.4)
Alcohol consumption (yes vs. no)	984 (19.6)	151 (18.3)	833 (19.8)
Coffee consumption (yes vs. no)	4453 (88.7)	743 (90.1)	3710 (88.4)
<u>During pregnancy:</u>			
Illicit drug use (yes vs. no)	57(1.1)	6 (0.7)	51 (1.2)
OTC <sup>f</sup> use (yes vs. no)	2303 (45.9)	382 (46.3)	1921 (45.8)
Prescribed medication use (yes vs. no)	2034 (40.5)	367 (44.5)	1667 (39.7)
<u>Amniocentesis (yes vs. no)</u>	<u>401 (8.0)</u>	<u>79 (9.6)</u>	<u>322 (7.7)</u>

Numbers and percentages are presented unless otherwise specified. SD, standard deviations. Number of mothers does not match numbers of infants because of multiple births. May not add up to 100% due to rounding. Missing values were of 1.52% for family income, 2.2% for the ethnicity, 0.3% for coffee consumption, and 0.08% for region of residence. No other missing data were found for other variables. aMAR, medically assisted reproduction, including oral and injectable ovarian stimulators (OS) used alone; intrauterine



insemination (IUI); with ovarian stimulation, In vitro fertilization (IVF), intracytoplasmic sperm injection (ICSI), In vitro maturation (IVM), gamete intrafallopian transfer (GIFT); zygote intrafallopian transfer (ZIFT); and assisted hatching (AH).

<sup>b</sup>Intrauterine insemination (IUI) used with ovarian stimulation.

<sup>c</sup>Assisted reproductive technology (ART) includes in vitro fertilization (IVF); intracytoplasmic sperm injection (ICSI); IVM; gamete in-trafallopian transfer (GIFT); zygote intrafallopian transfer (ZIFT); and AH.

<sup>d</sup>Defined as planned pregnancies have taken more than 6 months to become pregnant.

<sup>e</sup>Body mass index (Kg/m<sup>2</sup>).

<sup>f</sup>Over-the-counter.

**Table 2. Frequencies of different categories of MCM according to organ systems**

<b>Major congenital malformations by organ system affected<sup>b</sup></b>	<b>All pregnancies n = 5 021 (n, %)</b>	<b>MAR<sup>a</sup> n = 471 (n, %)</b>	<b>No MAR n = 4 550 (n, %)</b>
<b>Any</b>	<b>825 (16.4)</b>	<b>138 (29.3)</b>	<b>687 (15.1)</b>
Heart ICD-9: 745-746; ICD-10: Q20- Q24	166 (3.3)	24 (5.1)	142 (3.1)
Urogenital system ICD-9: 752-753; ICD-10: Q50-Q64	118 (2.3)	16 (3.4)	102 (2.2)
Musculoskeletal system ICD-9: 754-756; ICD-10: Q65-Q79	379 (7.5)	67 (14.2)	312 (6.7)

<sup>a</sup>Medically assisted reproduction (MAR) including oral and injectable ovarian stimulators (OS) used alone, intrauterine insemination (IUI) with ovarian stimulation, in vitro fertilization (IVF), intracytoplasmic sperm injection (ICSI), in vitro maturation (IVM), gamete intrafallopian transfer (GIFT), zygote intrafallopian transfer (ZIFT), and assisted hatching (AH).

<sup>b</sup>If the malformations affect the same organ system; the child appears only once in the table. ICD-9 codes excluded codes of minor congenital malformations: 752.4, 752.5, 754.6, 755.0, 755.1. ICD-10 codes excluded codes of minor malformations: Q25.0, Q27.0, Q51.5, Q51.6, Q52.0–Q52.7, Q53.0–Q53.9, Q66.3–Q66.6, Q69.0–Q699, Q70.0–Q70.9.

May not add up to 100% due to rounding.

**Table 3. The Risk of MCM associated with the use of Medically Assisted Reproduction (MAR).**

Exposure	Any MCM		Major cardiovascular malformation		Major urogenital malformation		Major malformation	musculoskeletal
	Unadjusted OR (95% CI)	Adjusted <sup>a</sup> OR (95% CI)	Unadjusted OR (95% CI)	Adjusted <sup>a</sup> OR (95% CI)	Unadjusted OR (95% CI)	Adjusted <sup>a</sup> OR (95% CI)	Unadjusted OR (95% CI)	Adjusted <sup>a</sup> OR (95% CI)
MAR <sup>c</sup> use (yes vs. no)	<b>2.33(1.88-2.89)</b>	1.31(0.98-1.74)	<b>1.96(1.25-3.06)</b>	0.77(0.44-1.37)	<b>1.82(1.06-3.12)</b>	1.55(0.77-3.15)	<b>2.49(1.87-3.32)</b>	<b>1.48(1.00-2.19)<sup>f</sup></b>
<i>Fertility treatment</i>								
No treatment	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
OS use alone	<b>1.65(1.17-2.32)</b>	1.04(0.70-1.53)	1.37(0.67-2.88)	0.63(0.28-1.43)	0.96(0.35-2.65)	0.83(0.27-2.50)	<b>1.89(1.21-2.95)</b>	1.27(0.75-2.13)
IUI <sup>d</sup>	<b>2.86(1.84-4.44)</b>	1.59(0.98-2.60)	1.34(0.41-4.32)	0.47(0.14-1.61)	1.24(0.30-5.15)	1.01(0.23-4.54)	<b>3.65(2.13-6.26)</b>	<b>2.02(1.10-3.71)</b>
ART <sup>e</sup>	<b>2.98(2.16-4.11)</b>	<b>1.50(1.03-2.19)</b>	<b>3.07(1.69-5.59)</b>	1.10(0.54-2.23)	<b>3.29(1.68-6.47)</b>	<b>3.11(1.33-7.27)</b>	<b>2.69(1.72-4.21)</b>	1.46(0.86-2.48)
<i>Fertility treatment</i>								
OS use alone	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
IUI <sup>d</sup>	<b>1.73(1.01-2.98)</b>	1.64(0.91-2.93)	0.96(0.25-3.76)	0.71(0.17-2.99)	1.29(0.23-7.21)	2.01(0.30-13.31)	1.93(0.98-3.81)	1.52(0.74-3.12)
ART <sup>e</sup>	<b>1.81(1.15-2.84)</b>	<b>1.66(1.00-2.79)<sup>g</sup></b>	2.29(0.89-5.53)	2.25(0.79-6.37)	<b>3.41(1.05-11.15)</b>	<b>7.18(1.59-32.53)</b>	1.42(0.77-2.62)	1.19(0.61-2.31)

Each row estimates come from a different model (three models in total). Each column presents estimates of different study outcomes. In bold statistically significant results.

<sup>a</sup>The ORs were adjusted for maternal obesity, parity, prematurity, multiplicity status. Before or during pregnancy: subfertility, diabetes, hypertension, folic acid use. During pregnancy: prescribed medication.

<sup>b</sup>CI, confidence interval.

<sup>c</sup>Medically assisted reproduction (MAR) including oral and injectable ART ovarian stimulators (OS) used alone, intrauterine insemination (IUI) with ovarian stimulation, in vitro fertilization (IVF), intracytoplasmic sperm injection (ICSI), in vitro maturation (IVM), gamete intrafallopian transfer (GIFT), zygote intrafallopian transfer (ZIFT), and assisted hatching (AH). <sup>d</sup>Intrauterine insemination (IUI) used with ovarian stimulation.

<sup>e</sup>Assisted reproductive technology (ART) includes in vitro fertilization (IVF), intracytoplasmic sperm injection (ICSI), in vitro maturation (IVM), gamete intrafallopian transfer (GIFT), zygote intrafallopian transfer (ZIFT), and AH.

<sup>f</sup>p-value = 0.049. <sup>g</sup>p-value = 0.255.

**Table 4. The frequencies of specific ovarian stimulators used with or with IUI and assisted reproductive technologies (ARTs) among cases and controls**

<b>Number of women exposed to ART</b>	<b>All pregnancies n = 471</b>	<b>Cases n = 138</b>	<b>Controls n = 333</b>
<b>Fertility treatment</b>			
Oral ovarian stimulation only	190 (40.3)	43 (31.2)	147 (44.1)
Injectable ovarian stimulation	13 (2.8)	3 (2.2)	10 (3.0)
IUI and ovarian stimulation	92 (19.5)	31 (22.5)	61 (18.3)
ART	176 (37.4)	61 (44.2)	111 (34.5)
<b>Oral ovarian stimulation (number of pregnancies)</b>	<b>190</b>	<b>43</b>	<b>147</b>
Clomid <sup>®</sup>	166 (87.4)	37 (86.0)	129 (87.8)
Femara <sup>®</sup>	11 (5.8)	2 (4.7)	9 (6.1)
Tamoxifen <sup>®</sup>	2 (1.1)	1 (2.3)	1 (0.7)
Clomid <sup>®</sup> and Femara <sup>®</sup>	9 (4.7)	2 (4.7)	7 (4.8)
Clomid <sup>®</sup> and Tamoxifen <sup>®</sup>	2 (1.1)	1 (2.3)	1 (0.7)
<b>Injectable ovarian stimulation (number of pregnancies)</b>	<b>13</b>	<b>3</b>	<b>10</b>
Gonal-F <sup>®</sup> and Clomid <sup>®</sup>	2 (15.4)	0 (0.0)	2 (20.0)
Menopur <sup>®</sup> and Clomid <sup>®</sup>	2 (15.4)	1 (33.3)	1 (10.0)
Puregon <sup>®</sup> and Clomid <sup>®</sup>	5 (38.5)	1 (33.3)	4 (40.0)
Puregon <sup>®</sup> and Femara <sup>®</sup>	3 (23.1)	1 (33.3)	2 (20.0)
Repronex <sup>®</sup> and Clomid <sup>®</sup>	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (10.0)
<b>IUI (number of pregnancies)</b>	<b>92</b>	<b>31</b>	<b>61</b>
Clomid <sup>®</sup> only	55 (59.8)	21 (67.7)	34 (55.7)
Femara <sup>®</sup> only	5 (5.4)	0 (0.0)	5 (8.2)

<b>Number of women exposed to ART</b>	<b>All pregnancies n = 471</b>	<b>Cases n = 138</b>	<b>Controls n = 333</b>
Clomid <sup>®</sup> and Femara <sup>®</sup>	1 (1.1)	1 (3.2)	0 (0.0)
Clomid <sup>®</sup> and Gonal-F <sup>®</sup>	7 (7.6)	2 (6.5)	5 (8.2)
Clomid <sup>®</sup> and Menopur <sup>®</sup>	1 (1.1)	1 (3.2)	0 (0.0)
Clomid <sup>®</sup> and Puregon <sup>®</sup>	5 (5.4)	3 (9.7)	2 (3.3)
Clomid <sup>®</sup> and Repronex <sup>®</sup>	7 (7.6)	1 (3.2)	6 (9.8)
Femara <sup>®</sup> and Puregon <sup>®</sup>	3 (3.3)	0 (0.0)	3 (4.9)
Femara <sup>®</sup> and Repronex <sup>®</sup>	2 (2.2)	0 (0.0)	2 (3.3)
Tamoxifen <sup>®</sup> and Puregon <sup>®</sup>	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.6)
Clomid <sup>®</sup> , Femara <sup>®</sup> and Gonal-F <sup>®</sup>	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.6)
Clomid <sup>®</sup> , Femara <sup>®</sup> and Repronex <sup>®</sup>	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.6)
Clomid <sup>®</sup> , Femara <sup>®</sup> , Repronex <sup>®</sup> and Gonal-F <sup>®</sup>	2 (2.2)	1 (3.2)	1 (1.6)
Clomid <sup>®</sup> , Tamoxifen <sup>®</sup> , Repronex <sup>®</sup> Puregon <sup>®</sup> and Orgalutran <sup>®</sup>	1 (1.1)	1 (3.2)	0 (0.0)
<b>Gamete manipulation techniques (number of pregnancies)</b>	<b>176</b>	<b>61</b>	<b>115</b>
<b>Techniques * number of ART reported in the questionnaire</b>	<b>n = 269</b>	<b>n = 104</b>	<b>n = 165</b>
IVF ± other ART	150 (55.8)	50 (48.1)	100 (60.6)
ICSI + IVF	81 (30.1)	36 (34.6)	45 (27.3)
in vitro maturation	10 (3.7)	5 (4.8)	5 (3.0)
Assisted Hatching	26 (9.7)	11 (10.6)	15 (9.1)
GIFT	1 (0.4)	1 (1.0)	0 (0.0)
TESA	1 (0.4)	1 (1.0)	0 (0.0)

Ovarian stimulators (OS) used alone, intrauterine insemination (IUI) with ovarian stimulation, assisted reproductive technologies (ART) in vitro fertilization (IVF), intracytoplasmic sperm injection (ICSI), gamete intrafallopian transfer (GIFT), testicular sperm aspiration (TESA), and assisted hatching (AH).

## 5.2.6 References

Alukal JP, Lamb DJ. 2008. Intracytoplasmic sperm injection (ICSI)—what are the risks? *Urol Clin North Am* 35(2):277–288.

Barrington KJ, Janvier A. 2013. The paediatric consequences of assisted reproductive technologies, with special emphasis on multiple pregnancies. *Acta Paediatr* 102(4):340–348. doi:10.1111/apa.12145

Basso O, Baird DD. 2003. Infertility and preterm delivery, birthweight, and Caesarean section: a study within the Danish National Birth Cohort. *Hum Reprod* 18(11):2478–2484. doi:10.1093/humrep/deg444

Beckman DA, Brent RL. 1984. Mechanisms of teratogenesis. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 24(1):483–500. doi:10.1146/annurev.pa.24.040184.002411

Bérard A, Sheehy O. 2014. The Quebec pregnancy cohort—prevalence of medication use during gestation and pregnancy outcomes. *PLoS One* 9(4): e93870. doi:10.1371/journal.pone.0093870

Blais L, Bérard A, Kettani F-Z, Forget A. 2013. Validity of congenital malformation diagnostic codes recorded in Québec’s administrative databases. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 22(8):881–889. doi:10.1002/pds.3446

Buck Louis GM, Druschel C, Bell E, Stern JE, Luke B, McLain A, Sundaram R, Yeung E. 2015. Use of assisted reproductive technology treatment as reported by mothers in comparison with registry data: The Upstate KIDS Study. *Fertil Steril* 103(6):1461–1468. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.02.033>

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). 2010. Status of public funding for in vitro fertilization in Canada and internationally. CADTH Environmental Scanning. Available at: <https://www.cadth.ca/status-public-funding-vitro-fertilizationcanada-and-internationally>. (Accessed 2015 January, 13).

Chaabane S, Sheehy O, Monnier P, Bissonnette F, Trasler JM, Fraser W, Bérard A. 2015. Association between ovarian stimulators with or without intrauterine insemination and assisted reproductive technologies on multiple births. *Am J Obstet Gynecol* 213(4): 511.e511–511.e514. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2015.06.028>

Cooney MA, Louis B, M. G, Sun W, Rice MM, Klebanoff MA. 2006. Is conception delay a risk factor for reduced gestation or birthweight? *Paediatr Perinat Epidemiol* 20(3):201–209. doi:10.1111/j.1365-3016.2006.00712.x

Damgaard IN, Jensen TK, The Nordic Cryptorchidism Study G, Petersen JH, Skakkebaek NE, Toppari J, Main KM. 2008. Risk factors for congenital cryptorchidism in a prospective birth cohort study. *PLoS One* 3(8):e3051. p 1–5. doi: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0003051>

Davies MJ, Moore VM, Willson KJ, Van Essen P, Priest K, Scott H, Haan EA, Chan A. 2012. Reproductive technologies and the risk of birth defects. *N Engl J Med* 366(19):1803–1813. doi:10.1056/NEJMoa1008095

Ericson A, Källén B. 2001. Congenital malformations in infants born after IVF: a population-based study. *Hum Reprod* 16(3):504–509. doi:10.1093/humrep/16.3.504

Fauser BCJM, Devroey P, Macklon NS. 2005. Multiple birth resulting from ovarian stimulation for subfertility treatment. *Lancet* 365(9473):1807–1816. doi:http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(05)66478-1

Firoozi F, Lemièrre C, Beauchesne M-F, Perreault S, Forget A, Blais L. 2012. Impact of maternal asthma on perinatal outcomes: a two-stage sampling cohort study. *Eur J Epidemiol* 27(3):205–214. doi:10.1007/s10654-012-9654-1

Gunby J. Assisted reproductive technologies (ART) in Canada: 2011 results from the Canadian ART Register. 2013. Canadian Fertility & Andrology Society. Available online at <https://cfas.ca/cartr-annual-report-2011/>

Hansen M, Kurinczuk JJ, Bower C, Webb S. 2002. The risk of major birth defects after intracytoplasmic sperm injection and in vitro fertilization. *N Engl J Med* 346(10):725–730. doi:10.1056/NEJMoa010035

Hansen M, Bower C, Milne E, de Klerk N, Kurinczuk JJ. 2005. Assisted reproductive technologies and the risk of birth defects—a systematic review. *Hum Reprod* 20(2):328–338. doi:10.1093/humrep/deh593

Hansen M, Kurinczuk JJ, Milne E, de Klerk N, Bower C. 2013. Assisted reproductive technology and birth defects: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 19(4):330–353. doi:10.1093/humupd/dmt006

Health Canada. 2011. Canadian guidelines for body weight classification in adults. Available at: <http://www.hc-sc.gc.ca/fnan/nutrition/weights-poids/guide-ld-adult/qa-qr-pub-eng.php#1>. Accessed December, 2013.

Helmerhorst FM, Perquin DAM, Donker D, Keirse MJNC. 2004. Perinatal outcome of singletons and twins after assisted conception: a systematic review of controlled studies. *Br Med J* 328(7434):261. p 1–5 doi:10.1136/bmj.37957.560278.EE

Herbert D, Lucke J, Dobson A. 2012. Agreement between self-reported use of in vitro fertilization or ovulation induction, and medical insurance claims in Australian women aged 28–36 years. *Hum Reprod* 27(9):2823–2828. doi:10.1093/humrep/des228

Huisman D, Raymakers X, Hoomans EH. 2009. Understanding the burden of ovarian stimulation: fertility expert and patient perceptions. *Reprod Biomed* 19(Suppl 2):5–10.

Hvidtjørn D, Grove J, Schendel D, Schieve LA, Ernst E, Olsen J, Thorsen P. 2009. Validation of self-reported data on assisted conception in The Danish National Birth Cohort. *Hum Reprod* 24(9):2332–2340. doi:10.1093/humrep/dep179

Infertility: Questions and Answers. 2014. Available at: <https://www.chusainte-justine.org/cliniques/page.aspx?Id'Page=10006789&item=97000>. Accessed May 2014.

Jackson RA, Gibson KA, Wu YW, Croughan MS. 2004. Perinatal outcomes in singletons following in vitro fertilization: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 103(3):551–563. doi:10.1097/01.AOG.0000114989.84822.51103/3/551 [pii].

Joffe M, Villard L, Li Z, Plowman R, Vessey M. 1993. Long-term recall of time-to-pregnancy. *Fertil Steril* 60(1):99–104.

Källén B, Olausson PO, Nygren KG. 2002. Neonatal outcome in pregnancies from ovarian stimulation. *Obstet Gynecol* 100(3):414–419.

Källén B, Finnström O, Nygren KG, Olausson PO. 2005. In vitro fertilization (IVF) in Sweden: risk for congenital malformations after different IVF methods. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 73(3):162–169. doi:10.1002/bdra.20107

Källén B, Finnström O, Lindam A, Nilsson E, Nygren K-G, Otterblad PO. 2010. Congenital malformations in infants born after in vitro fertilization in Sweden. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 88(3):137–143. doi:10.1002/bdra.20645

Klemetti R, Gissler M, Hemminki E 2002. Comparison of perinatal health of children born from IVF in Finland in the early and late 1990s. *Hum Reprod* 17(8):2192–2198. doi:10.1093/humrep/17.8.2192

Klemetti R, Gissler M, Sevón T, Koivurova S, Ritvanen A, Hemminki E 2005. Children born after assisted fertilization have an increased rate of major congenital anomalies. *Fertil Steril* 84(5):1300–1307. doi: 10.1016/j.fertnstert.2005.03.085

Kurinczuk JJ, Hansen M, Bower C. 2004. The risk of birth defects in children born after assisted reproductive technologies. *Curr Opin Obstet Gynecol* 16(3):201–209.

Lawn JE, Blencowe H, Waiswa P, Amouzou A, Mathers C, Hogan D, Flenady V, Frøen JF, Qureshi ZU, Calderwood C, Shiekh S, Jassir FB, You D, McClure EM, Mathai M, Cousens S. 2016.

Stillbirths: rates, risk factors, and acceleration towards 2030. *Lancet* 387(10018):587603. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00837-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00837-5)

Li S-J, Ford N, Meister K, Bodurtha J. 2003. Increased risk of birth defects among children from multiple births. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 67(10):879–885. doi:10.1002/bdra.10093

Liu K, Case A, Cheung AP, Sierra S, AlAsiri S, Carranza-Mamane B, Case A, Dwyer C, Graham J, Havelock J, Hemmings R, Lee F, Liu K, Murdock W, Senikas V, Vause TDR, Wong BC-M. 2011. Advanced reproductive age and fertility. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada* 33(11):1165–1175. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S1701-2163\(16\)35087-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1701-2163(16)35087-3)



- Messerlian C, Maclagan L, Basso O. 2013. Infertility and the risk of adverse pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod* 28(1):125–137. doi:10.1093/humrep/des347
- Midrio P, Dalle Nogare C, Di Gianantonio E, Clementi M. 2006. Are congenital anorectal malformations more frequent in newborns conceived with assisted reproductive techniques? *Reprod Toxicol* 22(4):576–577. doi: 10.1016/j.reprotox.2006.05.004
- Moussally K, Oraichi D, Berard A. 2009. Herbal products use during pregnancy: prevalence and predictors. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 18(6):454–461. doi:10.1002/pds.1731
- Olson CK, Keppler-Noreuil KM, Romitti PA, Budelier WT, Ryan G, Sparks AET, Van Voorhis BJ. 2005. In vitro fertilization is associated with an increase in major birth defects. *Fertil Steril* 84(5):1308–1315.
- Ombelet W, Martens G, De Sutter P, Gerris J, Bosmans E, Ruysinck G, Defoort P, Molenberghs G, Gyselaers W. 2006. Perinatal outcome of 12 021 singleton and 3108 twin births after non-IVF assisted reproduction: a cohort study. *Hum Reprod* 21(4):1025–1032. doi:10.1093/humrep/dei419
- Pandey S, Shetty A, Hamilton M, Bhattacharya S, Maheshwari A. 2012. Obstetric and perinatal outcomes in singleton pregnancies resulting from IVF/ICSI: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 18(5):485–503. doi:10.1093/humupd/dms018
- Pinborg A, Wennerholm UB, Romundstad LB, Loft A, Aittomaki K, Söderström-Anttila V, Nygren KG, Hazekamp J, Bergh C. 2013. Why do singletons conceived after assisted reproduction technology have adverse perinatal outcome? Systematic review and metaanalysis. *Hum Reprod Update* 19(2):87–104. doi:10.1093/humupd/dms044
- Public Health Agency of Canada. Congenital Anomalies in Canada 2013: a perinatal health surveillance report. 2013. Ottawa. Quebec, Government. 2014. Québec assisted reproduction program: reimbursement of costs. Available at: <http://www.sante.gouv.qc.ca/en/programmes-et-mesures-daide/programme-quebecois-deprocreation-assistee/remboursement-des-couts/?bloc`a&utm`expid=576816790.Q8XbASQ8QWuE8joG7STJnw.1&utm`referrer=http%3A%2F%2Fwww.sante.gouv.qc.ca%2Fprogrammes-et-mesuresdaide%2Fprogramme-quebecois-de-procreation-assistee%2F%3Fbloc`a>. Accessed May 15, 2014.
- Raatikainen K, Harju M, Hippel`ainen M, Heinonen S. 2010. Prolonged time to pregnancy is associated with a greater risk of adverse outcomes. *Fertil Steril* 94(3):1148–1151. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2009.10.058>
- Reddy UM, Wapner RJ, Rebar RW, Tasca RJ. 2007. Infertility, assisted reproductive technology, and adverse pregnancy outcomes: executive summary of a National Institute of Child Health and Human Development workshop. *Obstet Gynecol* 109(4):967–977. doi: 10.1097/01.aog.0000259316.04136.30

- Reefhuis J, Honein MA, Schieve LA, Correa A, Hobbs CA, Rasmussen SA, National Birth Defects Prevention Study. 2009. Assisted reproductive technology and major structural birth defects in the United States. *Hum Reprod* 24(2):360–366. doi:10.1093/humrep/den387
- Reefhuis J, Honein MA, Schieve LA, Rasmussen SA, National Birth Defects Prevention Study. 2011. Use of clomiphene citrate and birth defects, National Birth Defects Prevention Study, 1997–2005. *Hum Reprod* 26(2):451–457. doi:10.1093/humrep/deq313
- Rimm A, Katayama A, Katayama KP. 2011. A meta-analysis of the impact of IVF and ICSI on major malformations after adjusting for the effect of subfertility. *J Assist Reprod Genet* 28(8):699–705. doi:10.1007/s10815-011-9583-z
- Romundstad LB, Romundstad PR, Sunde A, von Dörring V, Skjærven R, Gunnell D, Vatten LJ. 2008. Effects of technology or maternal factors on perinatal outcome after assisted fertilisation: a population-based cohort study. *Lancet* 372(9640):737–743. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61041-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61041-7)
- Sagot P, Bechoua S, Ferdynus C, Facy A, Flamm X, Gouyon JB, Jimenez C. 2012. Similarly increased congenital anomaly rates after intrauterine insemination and IVF technologies: a retrospective cohort study. *Hum Reprod* 27(3):902–909. doi:10.1093/humrep/der443
- Steel AJ, Sutcliffe A. 2009. Long-term health implications for children conceived by IVF/ICSI. *Hum Fertil* 12(1):21–27. doi:10.1080/14647270802499201
- Svensson E, Ehrenstein V, Norgaard M, Bakketeig LS, Rothman KJ, Sorensen HT, Pedersen L. 2014. Estimating the proportion of all observed birth defects occurring in pregnancies terminated by a second-trimester abortion. *Epidemiology* 25(6):866–871. doi:10.1097/ede.0000000000000163
- Tamblyn R, Lavoie G, Petrella L, Monette J. 1995. The use of prescription claims databases in pharmacoepidemiological research: the accuracy and comprehensiveness of the prescription claims database in Québec. *J Clin Epidemiol* 48(8):999–1009. doi:10.1016/0895-4356(94)00234-h
- Tang Y, Ma C-x, Cui W, Chang V, Ariet M, Morse S, Resnick M, Roth J. 2006. The risk of birth defects in multiple births: a populationbased study. *Matern Child Health J* 10(1):75–81. doi:10.1007/s10995-005-0031-5
- Tararbit K, Houyel L, Bonnet D, De Vigan C, Lelong N, Goffinet F, Khoshnood B. 2011. Risk of congenital heart defects associated with assisted reproductive technologies: a population-based evaluation. *Eur Heart J* 32(4):500–508. doi:10.1093/eurheartj/ehq440
- Thomson F, Shanbhag S, Templeton A, Bhattacharya S. 2005. Obstetric outcome in women with subfertility. *Br J Obstet Gynaecol* 112(5):632–637. doi:10.1111/j.1471-0528.2004.00489.x

- Vilain A, Otis S, Forget A, Blais L. 2008. Agreement between administrative databases and medical charts for pregnancy-related variables among asthmatic women. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 17(4):345–353. doi:10.1002/pds.1558
- Wang JX, Norman RJ, Kristiansson P. 2002. The effect of various infertility treatments on the risk of preterm birth. *Hum Reprod* 17(4):945–949. doi:10.1093/humrep/17.4.945
- Wen J, Jiang J, Ding C, Dai J, Liu Y, Xia Y, Liu J, Hu Z. 2012. Birth defects in children conceived by in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection: a meta-analysis. *Fertil Steril* 97(6):1331–1337.e1334. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.02.053>
- Wennerholm U-B, Bergh C, Hamberger L, Lundin K, Nilsson L, Wikland M, & Källén B 2000. Incidence of congenital malformations in children born after ICSI. *Hum Reprod* 15(4):944–948. doi:10.1093/humrep/15.4.944
- Wilkins-Haug LMP 2008. Assisted Reproductive Technology, Congenital Malformations, and Epigenetic Disease. *Clin Obstet Gynecol* 51(1):96– 105.
- Zegers-Hochschild F, Adamson GD, de Mouzon J, Ishihara O, Mansour R, Nygren K, Sullivan E, & Vanderpoel S 2009. International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) and the World Health Organization (WHO) revised glossary of ART terminology, 2009. *Fertil Steril* 92(5):1520–1524. doi: 10.1016/j.fertnstert.2009.09.009
- Zhu JL, Basso O, Obel C, Bille C, Olsen J. 2006. Infertility, infertility treatment, and congenital malformations: Danish national birth cohort. [Reprint in *Ugeskr Laeger*. 2007 Mar 5;169(10):918–920.] *BrMed J* 333(7570):679. p 1–5

### 5.2.7 Supplementary Material (published)

**Table S1. Frequencies of different categories of MCM according to organ systems**

<b>Major congenital malformations by organ system affected*</b>	<b>All pregnancies n = 5 021 (n, %)</b>	<b>MAR** n = 471 (n, %)</b>	<b>No MAR n = 4 550 (n, %)</b>
Any	825 (16.4)	138 (29.3)	687 (15.1)
Central nervous system ICD-9: 740-742; ICD-10: Q00- Q07	29 (0.6)	6 (1.3)	23 (0.5)
Eye, ear, face and neck ICD-9:743-744; ICD-10: Q11-Q18	40 (0.8)	8 (1.7)	32 (0.7)
Heart ICD-9: 745-746; ICD-10: Q20- Q24	166 (3.3)	24 (5.1)	142 (3.1)
Other circulatory system ICD-9: 747; ICD-10: Q25- Q28	36 (0.7)	4 (0.8)	32 (0.7)
Respiratory system ICD-9: 748; ICD-10: Q30- Q34	43 (0.9)	12 (2.5)	31 (0.7)
Cleft palate and cleft lip ICD-9: 749; ICD-10: Q35-Q37	6 (0.1)	3 (0.6)	3 (0.1)
Digestive system ICD-9: 750-751; ICD-10: Q38-Q45	48 (1.0)	6 (1.3)	42 (0.9)
Urogenital system ICD-9: 752-753; ICD-10: Q50-Q64	118 (2.3)	16 (3.4)	102 (2.2)
Musculoskeletal system ICD-9: 754-756; ICD-10: Q65-Q79	379 (7.5)	67 (14.2)	312 (6.7)
Skin, hair and nails ICD-9: 757; ICD-10: Q80-Q84	2 (0.04)	0 (0.00)	2 (0.04)
Chromosomal malformations ICD-9: 758; ICD-10: Q90-Q99	45 (0.9)	8 (1.7)	37 (0.8)
Other congenital malformations ICD-9: 757 and 759; ICD-10: Q80-Q89	70 (1.4)	22 (4.7)	48 (1.0)

May not add up to 100% due to rounding.

\* If the malformations affect the same organ system, the child appears only once in the table. \*\*Medically assisted reproduction (MAR) including oral and injectable Ovarian stimulators (OS) used alone, Intrauterine insemination (IUI) with ovarian stimulation, In vitro fertilization (IVF), Intra-cytoplasmic sperm injection (ICSI), In vitro maturation (IVM), gamete intrafallopian transfer (GIFT), zygote intrafallopian transfer (ZIFT), and assisted hatching (AH).

ICD-9 codes excluded codes of minor congenital malformations: 743.6, 744.1 - 744.4, 744.8, 744.9, 747.0, 747.5, 750.0, 752.4, 752.5, 754.6, 755.0, 755.1, 757.2 à 757.6, 757.8, 757.9. ICD-10 codes excluded codes of minor malformations: Q10, Q16.2, Q17.0-Q17.9, Q18.0- Q18.2, Q18.4-Q18.9, Q25.0, Q27.0, Q38.1, Q51.5, Q51.6, Q52.0-Q52.7, Q53.0-Q53.9, Q66.4-Q66.6, Q69.0-Q699, Q70.0-Q70.9, Q81.0-Q81.9, Q82.1-Q82.9, Q83.0-Q83.9, Q84.0-Q84.9, Q95.0-Q95.2, Q95.4-Q95.5, Q95.9.

**TABLE S2.** The risk of MCM associated with the use of Medically Assisted Reproduction (MAR).

Variables	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	Odds ratio	95%CI <sup>‡</sup>	Odds ratio	95%CI <sup>‡</sup>
MAR* use (yes vs. no)	2.33	(1.88-2.89)	1.31	(0.98- 1.74)
Multiplicity (multiples vs simples)	2.85	(2.44-3.32)	2.17	(1.78- 2.64)
<u>Maternal characteristics</u>				
Obesity (BMI <sup>†</sup> ≥30) (yes vs. no)	1.02	(0.79-1.31)	0.95	(0.73- 1.24)
<u>Pregnancy history:</u>				
Subfertility** (yes vs. no)	1.58	(1.34-1.85)	1.15	(0.93- 1.42)
Parity (yes vs. no)	0.97	(0.83-1.13)	0.80	(0.68-0.95)
Prematurity status (< 37 weeks of gestation) (yes vs. no)	2.67	(2.26-3.16)	1.58	(1.29-1.94)
<u>Before or during pregnancy:</u>				
Diabetes (yes vs. no)	1.09	(0.85-1.40)	0.95	(0.73- 1.23)
Hypertension (yes vs. no)	1.63	(1.30-2.04)	1.23	(0.96- 1.56)
Folic acid use (yes vs. no)	1.09	(0.84-1.42)	0.93	(0.71- 1.23)
<u>During pregnancy:</u>				
Prescribed medication use (yes vs. no)	1.22	(1.05-1.41)	1.05	(0.90- 1.23)

\* Medically assisted reproduction; \*\* subfertility defined as time to pregnancy (TTP) > 6 months; † Body Mass Index. (Kg/m<sup>2</sup>). ‡CI, Confidence Interval.

**Table S3.** Results of Crude and Adjusted analyses of MAR use compared with not using any fertility treatments.

Congenital malformation Type	No MAR	MAR*	Crude Odds ratio (95%CI)**	adjusted † Odds ratio (95%CI)**
Controls	3863	333		
Congenital Anomalies of Nervous System	23	5	2.52 (0.95- 6.68)	1.24 (0.34- 4.54)
Congenital Anomalies of Eyes	32	8	<b>2.90 (1.37-6.34)</b>	1.28 (0.45-3.64)
Bulbus Cordis Anomalies and Anomalies of Cardiac Septal Closure	121	19	<b>1.82 (1.11-2.99)</b>	0.67 (0.36-1.25)
Other Congenital Anomalies of Heart	30	8	<b>3.09 (1.41-6.80)</b>	1.34 (0.47-3.79)
Other Congenital Anomalies of Circulatory System	32	4	1.45 (0.51-4.12)	0.58 (0.16-2.06)
Congenital Anomalies of Respiratory System	31	12	<b>4.49 (2.28-8.83)</b>	2.58 (0.99-6.72)
Cleft Palate and Cleft lip	3	3	<b>11.60 (2.33-57.70)</b>	3.57 (0.33-39.17)
Other Congenital Anomalies of Upper Alimentary Tract	26	4	1.78 (0.62-5.14)	1.20 (0.29-5.04)
Other Congenital Anomalies of Digestive System	17	3	2.05 (0.60-7.02)	0.88 (0.19-3.98)
Congenital Anomalies of Genital Organs	57	9	1.83 (0.90-3.73)	1.23 (0.49-3.12)
Congenital Anomalies of Urinary System	45	7	1.80 (0.81-4.03)	1.86 (0.64-5.41)
Certain Congenital Musculoskeletal Deformities	180	37	<b>2.38 (1.64-3.45)</b>	1.33 (0.81-2.18)
Other Congenital Anomalies of Limbs	41	7	1.98 (0.88-4.45)	1.73 (0.58-5.21)
Other Congenital Musculoskeletal Anomalies	115	30	<b>3.03 (1.99-4.59)</b>	1.60 (0.87-2.92)
Chromosomal Anomalies	37	8	<b>2.51 (1.16-5.43)</b>	1.36 (0.45-4.06)
Other and Unspecified Congenital Anomalies	48	22	<b>5.32 (3.17-8.92)</b>	<b>4.08 (1.73-9.63)</b>

The reference group encompassed no exposed pregnancies to any type of MAR (Spontaneous conception).

\* Medically assisted reproduction (MAR) including oral and injectable Ovarian stimulators (OS) used alone, Intrauterine insemination (IUI) with ovarian stimulation, In vitro fertilization (IVF), Intra-cytoplasmic sperm injection (ICSI), In vitro maturation (IVM), gamete intrafallopian transfer (GIFT), zygote intrafallopian transfer (ZIFT), and assisted hatching (AH).  
\*\*CI denotes confidence interval.

†The odds ratios were adjusted for Maternal Obesity, folic acid use, subfertility, multiplicity status.

**TABLE S4.** Risk of major congenital malformations associated with the use of any Medically Assisted Reproduction (MAR) among **singletons**

Variables	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	Odds ratio	95%CI	Odds ratio‡	95%CI
MAR exposure (yes vs. no)	1.43	(0.88- 2.30)	1.15	(0.69- 1.97)
Baby gender (Male vs. Female)	1.22	(0.99- 1.48)	1.22	(0.99- 1.50)
<u>Mother characteristics</u>				
Age at the beginning of pregnancy	0.99	(0.97- 1.01)	0.99	(0.96- 1.02)
Maternal BMI*				
Normal (< 25)	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
Overweight (25-29.9)	1.07	(0.83- 1.39)	1.10	(0.84- 1.42)
Obesity (≥30)	1.04	(0.73- 1.47)	0.94	(0.65- 1.35)
Number of previous children born alive				
0	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
1	0.79	(0.63- 0.98)	0.83	(0.65- 1.04)
2 or more	0.63	(0.47- 0.85)	0.66	(0.49- 0.91)
Family income				
30 000\$ or less	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
30 001\$-67 000\$	0.90	(0.64- 1.25)	0.92	(0.65- 1.29)
67 001\$ or more	1.02	(0.74- 1.40)	1.05	(0.75- 1.47)
Rural vs. Urban residence	1.00	(0.77- 1.29)	1.03	(0.79- 1.34)

Health related variables:

Subfertility** (yes vs. no)	1.28	(1.01- 1.62)	1.17	(0.90- 1.53)
-----------------------------	------	--------------	------	--------------

In the year prior to beginning of pregnancy

Diabetes mellitus (yes vs. no)	1.04	(0.70- 1.54)	1.04	(0.63- 1.70)
Hypertension (yes vs. no)	1.36	(0.74- 2.47)	1.10	(0.57- 2.09)

During pregnancy

Gestational Diabetes (yes vs. no)	1.05	(0.73- 1.53)	1.01	(0.63- 1.61)
Hypertension (yes vs. no)	1.68	(1.16- 2.42)	1.62	(1.09- 2.42)
Prescribed medication use (yes vs. no)	0.98	(0.79- 1.21)	0.95	(0.76- 1.17)
Amniocentesis (yes vs. no)	1.06	(0.73- 1.53)	1.11	(0.75 – 1.66)
Folic acid use before or after pregnancy (yes vs. no)	1.13	(0.80- 1.60)	1.03	(0.72- 1.48)

---

\* BMI: Body Mass Index (Kg /m<sup>2</sup>). \*\* Subfertility defined as time to pregnancy (TTP) > 6 months; †Adjusted for all variables in the table; ‡CI, Confidence Interval.



**TABLE S5:** Risk of major congenital malformations associated with the use of any Medically Assisted Reproduction (MAR) among **multiple pregnancies**

Variables	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	Odds ratio	95%CI‡	Odds ratio†	95%CI‡
MAR exposure (yes vs. no)	1.55	(1.19- 2.01)	1.41	(0.94- 2.11)
<u>Mother characteristics</u>				
Age at the beginning of pregnancy	1.01	(0.99- 1.04)	1.00	(0.97- 1.03)
Maternal BMI*				
Normal (< 25)	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
Overweight (25-29.9)	0.89	(0.66- 1.21)	0.87	(0.64- 1.19)
Obesity (≥30)	0.90	(0.61- 1.33)	0.87	(0.58- 1.30)
Number of previous children born alive				
0	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
1	0.89	(0.66- 1.21)	0.89	(0.66- 1.21)
2 or more	0.77	(0.56- 1.05)	0.80	(0.57- 1.12)
Family income				
30 000\$ or less	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
30 001\$-67 000\$	1.35	(0.88- 2.06)	1.31	(0.85- 2.02)
67 001\$ or more	1.49	(0.99- 2.23)	1.34	(0.87- 2.06)

Rural vs. Urban residence	0.93	(0.68- 1.26)	0.97	(0.70- 1.34)
<u>Health related variables:</u>				
Subfertility** (yes vs. no)	1.40	(1.11- 1.78)	1.05	(0.73- 1.51)
<u>In the year prior to beginning of pregnancy</u>				
Diabetes mellitus (yes vs. no)	1.07	(0.71- 1.61)	1.02	(0.63- 1.65)
Hypertension (yes vs. no)	1.25	(0.65- 2.39)	1.08	(0.54- 2.13)
<u>During pregnancy</u>				
Gestational Diabetes (yes vs. no)	1.06	(0.73- 1.54)	1.01	(0.65- 1.59)
Hypertension (yes vs. no)	1.35	(0.93- 1.97)	1.29	(0.87- 1.92)
Prescribed medication use (yes vs. no)	1.26	(0.99- 1.59)	1.23	(0.97- 1.57)
Amniocentesis (yes vs. no)	1.62	(1.09- 2.40)	1.58	(1.05 – 2.40)
Folic acid use before or after pregnancy (yes vs. no)	0.80	(0.52- 1.24)	0.66	(0.42- 1.05)

---

\* BMI: Body Mass Index (Kg /m<sup>2</sup>). \*\* Subfertility defined as time to pregnancy (TTP) > 6 months; †Adjusted for all variables in the table; ‡CI, Confidence Interval.

## **5.2.8 Analyses non-publiées**

### **5.2.8.1 Quantification du risque de malformations congénitales majeures associé à l'utilisation des stimulants ovariens seuls administrés par voie orale ou injectables comparé à une conception spontanée**

Des analyses additionnelles, présentées dans le tableau 5.2.8.1, ont été conduites afin d'évaluer le risque de MCM associé à l'utilisation de deux types de stimulants ovariens; les stimulants oraux et les stimulants ovariens injectables. Les estimés du risque de MCM ont été ajustés pour la prématurité, le type de naissance, l'obésité, la multiparité, l'historique de sous-fertilité, le diabète mellitus, l'hypertension, et l'utilisation de médicaments prescrits et la prise d'acide folique avant ou durant la grossesse. Les résultats quant à l'utilisation des stimulants ovariens oraux, des stimulants ovariens injectables et de l'IIU sont plutôt non concluants. L'utilisation des TRA a été associée à une augmentation de 56% du risque de MCM comparativement à l'utilisation des stimulants ovariens oraux.

**Tableau 5.2.8.1 Le risque de malformations congénitales majeures associé à l'utilisation de la reproduction médicalement assistée comparé à une conception spontanée**

Variables	Analyses multivariées	
	Odds ratio <sup>c</sup>	95%IC
La reproduction médicalement assistée		
Sans reproduction médicalement assistée	Ref.	Ref.
Stimulants ovariens oraux seuls	1.06	(0.71-1.59)
Stimulants ovariens injectables	0.90	(0.23-3.40)
Insémination intra-utérine <sup>a</sup>	1.61	(0.99-2.63)
Techniques de reproduction assistée <sup>b</sup>	1.56	(1.06-2.29)
Prématurité (< 37 semaines)		1.57 (1.28-1.92)
Type de naissance (multiples vs. Simples)		2.16 (1.77-2.64)
Obésité ( $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ )		0.96 (0.73-1.25)
Multiparité ( $\geq 1$ naissance vivante précédente)	0.79	(0.67-1.39)
Avant ou durant la grossesse:		
Historique de sous-fertilité (temps jusqu'à la grossesse >6 mois)	1.13	(0.91-1.39)
Diabète mellitus <sup>c</sup>	0.95	(0.73-1.24)
Hypertension	1.23	(0.97-1.57)
Médicaments prescrits (oui vs. Non)	1.05	(0.90-1.23)
Prise d'acide folique (oui vs. Non)	0.92	(0.70-1.22)

<sup>a</sup> Utilisé avec des stimulants ovariens. <sup>b</sup> Les techniques de reproduction assistée (TRA) inclut la fécondation in vitro (FIV), l'injection intracytoplasmique de spermatozoïdes ou intra-cytoplasmic sperm injection (ICSI), la maturation in vitro (MIV), l'éclosion assistée ou assisted hatching (AH), le transfert intra-tubaire de gamètes ou gamete intrafallopian transfer (GIFT), l'aspiration du sperme testiculaire ou testicular sperm aspiration (TESA). <sup>c</sup> Diagnostique de diabète dans l'année avant le début de la grossesse. <sup>d</sup> ajusté pour la prématurité, le type de naissance, l'obésité, la multiparité, l'historique de sous-fertilité, le diabète mellitus, l'hypertension, l'utilisation de médicaments prescrits, la prise d'acide folique.

### 5.2.8.2 Analyses stratifiées selon le type de naissance : simples et multiples

Afin d'évaluer le potentiel effet confondant ou modificateur du type de naissance (simple et multiple) dans l'association entre l'utilisation de la PMA avec le risque de MCM, des analyses stratifiées selon le type de naissance ont été effectuées: la strate des naissances vivantes simples (n=1406) et celle des naissances multiples (n=3576). Ces analyses stratifiées ont été réalisées avec la cohorte de l'étude 2 (n= 5021) excluant les naissances ajoutées suite à la mise à jour des participantes (n=39). Les caractéristiques démographiques, socioéconomique ainsi que l'état de santé et le style de vie des femmes incluses dans chaque strate ont été décrites dans les tableaux 5.2.7.2 A et 5.2.7.2 B, respectivement. Le risque de tout type de MCM ainsi que celui des malformations affectants le système cardiovasculaire, urogénital et musculosquelettique dans chaque strate ont été présentés dans les tableaux 5.2.7.2 C et 5.2.7.2 D, respectivement. Les analyses stratifiées ont démontré que l'augmentation du risque de toute MCM suite à l'utilisation de la PMA chez les naissances simples (non ajusté OR, 1.43; 95% CI, 0.88-2.30) était semblable à celle observée chez les naissances multiple (non ajusté OR, 1.55; 95% CI, 1.19-2.01) avec des IC qui se chevauchent. Il a aussi été noté que les estimés du risque observé dans chacune des strates étaient différents de l'estimer global obtenu à partir de l'ensemble de la cohorte (non ajusté OR, 2.33; 95% CI, 1.88-2.89). De plus, ce dernier risque non-ajusté de MCM associé à l'utilisation de la PMA était différent de celui ajustés (ajusté OR, 1.31; 95% CI, 0.98-1.74). À la lumière des résultats obtenus ainsi que la revue de la littérature, il a été conclu que le type de naissance est un facteur de confusion et non un modificateur d'effet dans notre population à l'étude. En conséquence, nous avons choisi d'utiliser la stratégie d'ajustement pour le type de naissance plutôt que la stratégie de stratification selon le type de naissance. L'avantage

de l'ajustement par rapport à la stratification est principalement le gain de la puissance statistique.

**Tableau 5.2.8.2 A: Tableau descriptif des caractéristiques des grossesses simples**

Caractéristiques	Grossesses			p-value
	Totale n = 3576 n, (%)	Avec MCM n = 428 n, (%)	Aucune MC n = 3148 n, (%)	
La reproduction médicalement assistée				
Stimulants ovariens oraux seuls	3445 (96.3)	407 (95.1)	3038 (96.5)	
Stimulants ovariens injectables	88 (2.5)	12 (2.8)	76 (2.4)	
Insémination intra-utérine <sup>a</sup>	26 (0.7)	7 (1.6)	19 (0.6)	
Techniques de reproduction assistée <sup>b</sup>	17 (0.5)	2 (0.5)	15 (0.5)	0.14
Historique de sous-fertilité (temps jusqu'à la grossesse >6 mois)	751 (21.0)	106 (24.8)	645 (20.5)	0.04
Spécialité du médecin traitant				
Généraliste	765 (21.4)	58 (13.6)	707 (22.5)	
Obstétricien-gynécologue	2751 (76.9)	357 (83.4)	2394 (76.0)	
Spécialiste de la fertilité	60 (1.7)	13 (3.0)	47 (1.5)	< 0.001
Réduction spontanée ou/et sélective d'embryons	4 (0.11)	1 (0.2)	3 (0.1)	0.39
Nombre de naissances vivantes précédentes				
0	1484 (41.5)	206 (48.1)	1278 (40.6)	
1	1401 (39.2)	158 (36.9)	1243 (39.5)	
2 et plus	691 (19.3)	64 (15.0)	627 (19.9)	0.005
Genre du bébé				
Filles	1771 (49.5)	194 (45.3)	234 (54.7)	
Garçons	1805 (50.5)	1577 (50.1)	1571 (49.9)	0.06
Indice de masse corporelle (kg/m <sup>2</sup> )				
Normal (< 25)	2563 (71.7)	302 (70.6)	2261 (71.8)	
Surpoids (25-29.9)	677 (18.9)	85 (19.9)	592 (18.8)	
Obésité (≥ 30)	336 (9.4)	41 (9.6)	295 (6.4)	0.85
Âge gestationnel à la naissance (semaines), moyenne ± ET	38.8 ± 1.5	38.6 ± 2.1	39.1 ± 1.5	<0.001
Prématurité (< 37 semaines)	186 (5.2)	35 (8.2)	151 (4.8)	0.003

**Tableau 5.2.8.2 A: Tableau descriptif des caractéristiques des grossesses simples**

Caractéristiques	Grossesses			p-value
	Totale n = 3576 n, (%)	Avec MCM n = 428 n, (%)	Aucune MC n = 3148 n, (%)	
Âge en début de grossesse, moyenne ± ET	30.8 ± 4.4	30.7 ± 4.3	30.8 ± 4.4	0.38
≤ 18 ans	5 (0.1)	0 (0.0)	5 (0.2)	
19-25 ans	366 (10.2)	45 (10.5)	321 (10.2)	
26-34 ans	2479 (70.1)	300 (70.1)	2 481 (69.2)	
≥ 35 ans	726 (20.3)	83 (19.4)	643 (20.4)	0.81
Vivre seule	122 (3.4)	10 (2.3)	112 (3.6)	0.19
Lieu de résidence en milieu rurale	685 (19.1)	82 (19.2)	603 (19.2)	0.99
Revenu familial (CAN\$)				
30 000 et moins	441 (12.3)	54 (12.6)	387 (12.3)	
30 001-67 000	1249 (34.9)	139 (32.5)	1110 (35.3)	
67 001 et plus	1886 (52.7)	235 (54.9)	1651 (52.4)	0.52
Ethnicité caucasien	3365 (94.1)	403 (94.2)	2962 (94.1)	0.95
Avant la grossesse:				
Diabète mellitus °	243 (6.8)	30 (7.0)	213 (6.8)	0.85
Hypertension	84 (2.3)	13 (3.1)	71 (2.3)	0.31
Tabagisme régulier	464 (13)	52 (12.1)	412 (13.1)	0.58
Consommation d'alcool	695 (19.4)	93 (21.7)	602 (19.1)	0.20
Consommation de café	3151 (88.1)	382 (89.2)	2769 (88.0)	0.43
Durant la grossesse:				
Gestational Diabetes diagnosis	272 (7.6)	34 (7.9)	238 (7.6)	0.78
Hypertension diagnosis	211 (5.9)	38 (8.9)	173 (5.5)	0.005
Tabagisme régulier	280 (7.8)	31 (7.2)	249 (7.9)	0.63
Consommation d'alcool	758 (21.2)	87 (20.3)	671 (21.3)	0.64
Consommation de café	2460 (68.8)	291 (68.0)	2169 (68.9)	0.70



**Tableau 5.2.8.2 A: Tableau descriptif des caractéristiques des grossesses simples**

Caractéristiques	Grossesses			p-value
	Totale n = 3576 n, (%)	Avec MCM n = 428 n, (%)	Aucune MC n = 3148 n, (%)	
Consommation de drogue illicite	41 (1.1)	3 (0.7)	38 (1.2)	0.47
Médicaments en vente libre	1676 (46.9)	205 (47.9)	1471 (46.7)	0.64
Médicaments prescrits	1344 (37.6)	159 (37.1)	1185 (37.6)	0.84
Amniocentèse	279 (7.8)	35 (8.20)	244 (7.7)	0.75
Prise d'acide folique avant ou après la grossesse	3217 (90.0)	389 (90.9)	2828 (89.8)	0.45

<sup>a</sup> Utilisé avec des stimulants ovariens. <sup>b</sup> Les techniques de reproduction assistée (TRA) inclut la fécondation in vitro (FIV), l'injection intracytoplasmique de spermatozoïdes ou intra-cytoplasmic sperm injection (ICSI), la maturation in vitro (MIV), l'éclosion assistée ou assisted hatching (AH), le transfert intra-tubaire de gamètes ou gamete intrafallopian transfer (GIFT), l'aspiration du sperme testiculaire ou testicular sperm aspiration (TESA). <sup>c</sup> Diagnostique de diabète dans l'année avant le début de la grossesse. ET : Écart type. MC : malformation congénitale

**Tableau 5.2.7.2 B: Tableau descriptif des caractéristiques des grossesses multiples**

Caractéristiques	Grossesses			p-value
	Totale N = 1406 n (%)	Avec MCM N = 394 n (%)	Sans MC N = 1012 n (%)	
La reproduction médicalement assistée				
Stimulants ovariens oraux seuls	1072 (76.2)	277 (70.3)	795 (78.6)	
Stimulants ovariens injectables	113 (8.0)	34 (8.6)	79 (7.8)	
Insémination intra-utérine <sup>a</sup>	66 (4.7)	24 (6.1)	42 (4.1)	
Techniques de reproduction assistée <sup>b</sup>	155 (11.0)	59 (15.0)	96 (9.5)	0.005
Historique de sous-fertilité (temps jusqu'à la grossesse >6 mois)	515 (36.6)	167 (42.4)	348 (34.4)	0.005
Spécialité du médecin traitant				
Généraliste	19 (1.3)	5 (1.3)	14 (1.4)	
Obstétricien-gynécologue	1164 (82.8)	312 (79.2)	852 (84.2)	
Spécialiste de la fertilité	223 (15.9)	77 (19.5)	146 (14.4)	0.06
Réduction spontanée ou/et sélective d'embryons	28 (2.0)	12 (3.1)	16 (1.6)	0.07
Nombre de naissances vivantes précédentes				
0	297 (21.1)	92 (23.3)	205 (20.3)	
1	609 (43.3)	174 (44.2)	435 (43.0)	
2 et plus	500 (35.6)	128 (32.5)	372 (36.8)	0.24
Genre du bébé				
Filles	690 (49.1)	188 (47.7)	206 (52.3)	
Garçons	716 (50.9)	502 (49.6)	510 (50.4)	0.52
Indice de masse corporel (kg/m <sup>2</sup> )				
Normal (< 25)	987 (70.2)	283 (71.8)	704 (69.6)	
Surpoids (25-29.9)	269 (19.1)	71 (18.0)	198 (19.6)	
Obésité (≥ 30)	150 (10.7)	40 (10.2)	110 (10.9)	0.70

Caractéristiques	Grossesses			p-value
	Totale N = 1406 n (%)	Avec MCM N = 394 n (%)	Sans MC N = 1012 n (%)	
Âge gestationnel à la naissance (semaines), moyenne ± ET	35.6 ± 2.7	34.9 ± 3.2	35.9 ± 2.4	< 0.001
Prématurité (< 37 semaines)	732 (52.0)	236 (59.9)	496 (49.0)	< 0.001
Âge en début de grossesse, moyenne ± ET	30.9 ± 4.4	31.1 ± 4.5	30.8 ± 4.4	0.32
≤ 18 ans	2 (0.14)	1 (0.25)	1 (0.1)	
19-25 ans	142 (10.1)	35 (8.9)	107 (10.6)	
26-34 ans	964 (68.5)	270 (68.5)	694 (68.6)	
≥ 35 ans	298 (21.2)	88 (22.3)	210 (20.7)	0.35
Vivre seule	44 (3.13)	13 (3.3)	31 (3.1)	0.81
Lieu de résidence en milieu rurale	243 (17.3)	65 (16.5)	178 (17.6)	0.62
Revenu familial (CAN\$)	159 (11.3)	35 (8.9)	124 (12.2)	
30 000 et moins	493 (35.0)	136 (34.5)	357 (35.3)	
30 001-67 000	754 (53.6)	223 (56.6)	531 (52.5)	0.15
67 001 et plus				
Ethnicité caucasien	1339 (95.2)	376 (95.4)	963 (95.2)	0.82
Avant la grossesse:				
Diabète mellitus °	123 (8.7)	36 (9.1)	87 (8.6)	0.74
Hypertension	43 (2.3)	14 (3.5)	29 (2.9)	0.50
Tabagisme régulier	196 (13.9)	47 (11.9)	149 (14.7)	0.17
Consommation d'alcool	246 (17.5)	54 (13.7)	192 (19.0)	0.20
Consommation de café	1250 (88.9)	352 (89.3)	898 (88.7)	0.74

Caractéristiques	Grossesses			p-value
	Totale N = 1406 n (%)	Avec MCM N = 394 n (%)	Sans MC N = 1012 n (%)	
Durant la grossesse:				
Gestational Diabetes diagnosis	151 (10.7)	44 (11.2)	107 (10.6)	0.75
Hypertension diagnosis	136 (9.7)	46 (11.7)	90 (8.9)	0.11
Tabagisme régulier	109 (7.7)	29 (7.4)	80 (7.9)	0.73
Consommation d'alcool	218 (15.5)	64 (16.2)	154 (15.2)	0.63
Consommation de café	870 (61.9)	249 (63.2)	621 (61.4)	0.52
Consommation de drogue illicite	15 (1.1)	3 (0.8)	12 (1.2)	0.49
Médicaments en vente libre	613 (43.6)	175 (44.4)	438 (43.3)	0.70
Médicaments prescrits	681 (48.4)	207 (52.5)	474 (46.8)	0.05
Amniocentèse	117 (8.3)	44 (11.2)	73 (7.2)	0.01
Prise d'acide folique avant ou après la grossesse	1307 (93.0)	362 (91.9)	945 (93.4)	0.32

<sup>a</sup> Utilisé avec des stimulants ovariens. <sup>b</sup> Les techniques de reproduction assistée (TRA) inclut la fécondation in vitro (FIV), l'injection intracytoplasmique de spermatozoïdes ou intra-cytoplasmic sperm injection (ICSI), la maturation in vitro (MIV), l'éclosion assistée ou assisted hatching (AH), le transfert intra-tubaire de gamètes ou gamete intrafallopian transfer (GIFT), l'aspiration du sperme testiculaire ou testicular sperm aspiration (TESA). <sup>c</sup> Diagnostique de diabète dans l'année avant le début de la grossesse. MC : malformation congénitale

**Tableau 5.2.8.2 C. Le risque de MCM associé à l'utilisation de la reproduction médicalement assistée (PMA) chez les grossesses simples.**

Exposition	Ajustés † OR (95% CI) Toute MCM		Malformations cardiovasculaires		Malformations urogénitales		Malformations musculosquelettiques majeures	
	Non ajustés OR (95% IC)	Ajustés† OR (95% IC)	Non ajustés OR (95% IC)	Ajustés† OR (95%IC)	Non ajustés OR (95% IC)	Ajustés† OR (95%IC)	Non ajustés OR (95%IC)	Ajustés† OR (95%IC)
Utilisation de la RMA <sup>a</sup> (oui vs. non)	1.43(0.88-2.30)	1.15(0.69-1.97)	1.26(0.93-4.06)	0.72(0.20-2.52)	1.08(0.33-3.46)	0.88(0.25-3.12)	1.34(0.67-2.69)	1.14(0.53-2.47)
<i>Traitement de fertilité</i>								
Pas de traitement	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
SO seul	1.18(0.64-2.19)	0.95(0.49-1.83)	0.61(0.08-4.42)	0.31(0.04-2.41)	0.52(0.07-3.78)	0.47(0.06-3.63)	1.51(0.69-3.33)	1.30(0.55-3.08)
IIU <sup>b</sup>	<b>2.75(1.15-6.58)</b>	2.35(0.95-5.93)	2.42(0.32-18.37)	1.70(0.21-14.03)	2.08(0.27-15.71)	1.49(0.18-12.16)	0.86(0.11-6.49)	0.75(0.10-5.79)
TRA <sup>c</sup>	0.99(0.23-4.37)	0.74(0.15-3.32)	3.07(0.40-23.57)	2.43(0.29-20.27)	2.63(0.34-20.16)	1.72(0.20-14.42)	1.09(0.14-8.33)	0.86(0.11-6.81)
<i>Traitement de fertilité</i>								
SO seul	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
IIU <sup>b</sup>	2.33 (0.81-6.73)	3.14(0.88-11.18)‡	4.00(0.24-66.91)	4.53(0.23-87.54) <sup>ψ</sup>	4.00(0.24-66.91)	5.02(0.28-100.00) <sup>φ</sup>	0.57(0.07-4.93)	0.55(0.06-5.09) <sup>φ</sup>
TRA <sup>c</sup>	0.84 (0.17-4.17)	1.17(0.18-7.71)‡	5.04(0.30-85.57)	5.72(0.29-113.55) <sup>ψ</sup>	5.07(0.30-85.57)	7.04(0.31-185.61) <sup>φ</sup>	0.72(0.08-6.32)	0.66(0.07-6.38) <sup>φ</sup>

NOTE: les estimés de chaque ligne proviennent d'un modèle différent (3 modèles au total). Chaque colonne présente des estimations des résultats de l'étude différents. En gras les résultats statistiquement significatifs. Intervalle de confiance (IC)

<sup>a</sup> La procréation médicalement assistée (PMA) inclut les stimulants ovariens (SO) utilisé seuls, l'insémination intra-utérine (IIU) utilisée avec un SO et les TRA. <sup>b</sup> L'IIU utilisée avec un SO. <sup>c</sup> Les techniques de reproduction assistée (TRA) inclut la fécondation in

vitro (FIV), l'injection intracytoplasmique de spermatozoïdes ou intra-cytoplasmic sperm injection (ICSI), la maturation in vitro (MIV), l'éclosion assistée ou assisted hatching (AH), le transfert intra-tubaire de gamètes ou gamete intrafallopian transfer (GIFT), l'aspiration du sperme testiculaire ou testicular sperm aspiration (TESA).

† Les rapports de cotes ont été ajustés pour le genre du bébé, l'âge maternel au début de la grossesse, l'indice de masse corporelle, le nombre de naissances vivantes précédentes, le revenu familiale, l'historique de sous-fertilité, le lieu de résidence, le diabète mellitus, le diabète gestationnel, l'hypertension gestationnelle, l'hypertension avant la grossesse, l'utilisation de médicaments prescrits, l'amniocentèse et la prise d'acide folique avant ou durant la grossesse.

‡ N'est pas ajusté pour la sous-fertilité et l'hypertension gestationnelle.

‡ Les rapports de cotes ont été ajustés pour l'âge maternel au début de la grossesse uniquement.

‡ Les rapports de cotes ont été ajustés pour le genre du bébé et l'âge maternel au début de la grossesse uniquement.

**Tableau 5.2.8.2 D. Le risque de MCM associé à l'utilisation de la reproduction médicalement assistée (RMA) chez les grossesses multiples.**

Exposition	Ajustés † OR (95% IC) Toute MCM		Malformations cardiovasculaires		Malformations urogénitales		Malformations musculosquelettiques majeures	
	Non ajustés OR (95% IC)	Ajustés† OR (95% IC)	Non ajustés OR (95% IC)	Ajustés† OR (95%IC)	Non ajustés OR (95% IC)	Ajustés† OR (95%IC)	Non ajustés OR (95%IC)	Ajustés† OR (95%IC)
Utilisation de la RMA <sup>a</sup> (oui vs. non)	<b>1.55(1.19-2.01)</b>	1.41(0.94-2.11)	1.03(0.62-1.70)	0.92(0.44-1.93)	1.90(0.96-3.79)	2.21(0.60-8.12)	<b>1.71(1.21-2.42)</b>	1.56(0.91-2.67)
<i>Traitement de fertilité</i>								
Pas de traitement	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
SO seul	1.23(0.81-1.89)	1.15(0.68-1.94)	0.94(0.42-2.11)	0.82(0.31-2.17)	1.21(0.36-4.09)	1.66(0.32-8.62)	1.38(0.79-2.41)	1.22(0.61-2.44)
IIU <sup>b</sup>	1.64(0.97-2.76)	1.47(0.80-2.72)	0.50(0.12-2.13)	0.51(0.11-2.43)	0.76(0.10-5.72)	0.79(0.08-8.07)		
TRA <sup>c</sup>	<b>1.76(1.24-2.51)</b>	<b>1.61(1.00-2.60)</b>	1.32(0.69-2.52)	1.18(0.50-2.77)	<b>2.98(1.35-6.57)</b>	3.34(0.83-13.39)	<b>2.59(1.43-4.70)</b>	<b>2.24(1.07-4.69)</b>
							1.60(0.99-2.60)	1.56(0.81-2.99)
<i>Traitement de fertilité</i>								
SO seul	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
IIU <sup>b</sup>	1.33 (0.70-2.52)	1.32(0.66-2.66)‡	0.54(0.11-2.70)	1.48(0.11-3.09)‡	0.63(0.06-6.22)	0.61(0.06-6.33) <sup>φ</sup>	1.88(0.87-4.06)	1.81(0.77-4.22)‡
TRA <sup>c</sup>	1.43 (0.85-2.39)	1.53(0.85-2.76)‡	1.41(0.53-3.75)	1.58(0.49-4.41)‡	2.47(0.65-9.43)	3.45(0.77-15.41) <sup>φ</sup>	1.16(0.58-2.31)	1.18(0.54-2.58)‡

NOTE: les estimés de chaque ligne proviennent d'un modèle différent (3 modèles au total). Chaque colonne présente des estimations des résultats de l'étude différents. En gras les résultats statistiquement significatifs.

<sup>a</sup> La procréation médicalement assistée (PMA) inclut les stimulants ovariens (SO) utilisé seuls, l'insémination intra-utérine (IIU) utilisée avec un SO et les TRA. <sup>b</sup> L'IIU utilisée avec un SO. <sup>c</sup> Les techniques de reproduction assistée (TRA) inclut la fécondation in

vitro (FIV), l'injection intracytoplasmique de spermatozoïdes ou intra-cytoplasmic sperm injection (ICSI), la maturation in vitro (MIV), l'éclosion assistée ou assisted hatching (AH), le transfert intra-tubaire de gamètes ou gamete intrafallopian transfer (GIFT), l'aspiration du sperme testiculaire ou testicular sperm aspiration (TESA). Intervalle de confiance (IC)

† Les rapports de cotes ont été ajustés pour l'âge maternel au début de la grossesse, l'indice de masse corporelle, le nombre de naissances vivantes précédentes, le revenu familiale, l'historique de sous-fertilité, le lieu de résidence, le diabète mellitus, le diabète gestationnel, l'hypertension gestationnelle, l'hypertension avant la grossesse, l'utilisation de médicaments prescrits, l'amniocentèse et la prise d'acide folique avant ou durant la grossesse.

‡ Les rapports de cotes ne sont pas ajustés pour la sous-fertilité.

Φ Les rapports de cotes ont été ajustés pour l'âge maternel au début de la grossesse, l'indice de masse corporelle, le lieu de résidence, le diabète gestationnel, l'hypertension gestationnelle, l'amniocentèse et l'utilisation de médicaments prescrits.



### **5.3 La méta-analyse sur l'utilisation de la PMA et le risque d'issues périnatales - l'étude ARTRev**

Article publié dans: *Current Drug Safety*, 2016, 11, 222-261

Inclut et reproduit avec la permission des coauteurs et des éditeurs (*Annexe 7 et 8*)

**Title: Ovarian Stimulation, intrauterine Insemination, multiple pregnancy and major congenital malformations: a systematic review and meta-analysis- The ART\_Rev study**

Sonia Chaabane<sup>1,2</sup>, Odile Sheehy<sup>1</sup>, Patricia Monnier<sup>6,7</sup>, William Fraser<sup>4</sup>, François Bissonnette<sup>5,9</sup>, Jaquetta M. Trasler<sup>7,8</sup>, Flory T. Muanda<sup>1,2</sup>, Takoua Boukhris<sup>1,2</sup>, Fatiha Karam<sup>1,2</sup>, Fabiano Santos<sup>10</sup>, Lucie Blais<sup>2,3</sup> and Anick Bérard<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Research Center, CHU Ste-Justine, Montreal, Qc, Canada; <sup>2</sup>Faculty of Pharmacy, University of Montreal, Montreal, Quebec, Canada; <sup>3</sup>Research Center, Sacré-Coeur Hospital, Montreal, Qc, Canada; <sup>4</sup>Department of obstetrics and gynecology, University of Sherbrooke, Sherbrooke, Qc, Canada; <sup>5</sup>Faculty of Medicine, University of Montreal, Qc, Canada; <sup>6</sup>MUHC University Reproductive Center, Department of obstetrics and gynecology, Royal Victoria Hospital, Montreal, Qc, Canada; <sup>7</sup>Faculty of Medicine, McGill University, Montreal, Qc, Canada; <sup>8</sup>Montreal Children's Hospital Research Institute, Montreal, Qc, Canada; <sup>9</sup>OVO Fertility Clinic, CHUM, Montreal, Qc, Canada; <sup>10</sup>Faculty of Medicine, McGill University, Montreal, QC, Canada

### 5.3.1 Abstract

**Introduction:** Multiple pregnancies are a recognized adverse effect of assisted reproductive technologies; nevertheless, there is no consensus on the incremental risk associated with the ovarian stimulation (OS) used alone and intrauterine insemination (IUI). The relationship between OS and IUI and the risk of major congenital malformations (MCM) is unclear.

**Objective:** To summarise the literature and evaluate the risk of multiple pregnancy and MCM associated with OS used alone and IUI used with or without OS compared to natural conception (spontaneously conceived infants without any type of fertility treatments).

**Methods:** We carried out a systematic review to identify published papers between 1966 and 2014 in MEDLINE, EMBASE and the Cochrane Central Register of Controlled Trials. We included observational studies and randomized clinical trials related to the risk of multiple pregnancies and MCM conceived following OS alone or IUI compared to natural conception (spontaneously conceived infants without any fertility treatments). The quality of the included studies was evaluated using The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias for RCTs and the Newcastle–Ottawa Scale for observational studies.

**Results:** There were 63 studies included in this review. Our systematic review suggests that the use of any OS alone was associated with an increased risk of multiple pregnancy compared to natural conception (pooled RR 8.80, 95% CI 5.09- 15.20;  $p= 0.000$ ; 9 studies). Similar increases in the risk of multiple pregnancies were observed following clomiphene citrate used without assisted reproductive technologies. Compared to natural conception, the use of IUI with or without OS was associated with an increased risk of multiple pregnancy (pooled RR 9.73, 95% CI 7.52 -12.60;  $p= 0.000$ ; 6 studies). Compared to natural conception, the use of any OS alone

was associated with an increased risk of any MCM (RR pooled 1.18, 95%CI 1.03-1.36; 11 studies), major musculoskeletal malformations (pooled RR 1.48, 95%CI 1.21-1.81; 7 studies), and malformations of the nervous system (pooled RR 1.73, 95%CI 1.15-2.61; 6 studies). Compared to natural conception, the use of IUI was associated with an increased risk of any MCM (pooled RR 1.23, 95%CI 1.10-1.37; 10 studies), major urogenital (pooled RR 1.52, 95%CI 1.04-2.22; 7 studies), and musculoskeletal malformations (pooled RR 1.54, 95%CI 1.20-1.98; 7 studies). The overall quality of the included studies was acceptable.

**Conclusions:** The increased risk of multiple pregnancy and certain types of MCM associated with the use of less invasive fertility treatments, such as OS and IUI, found in this review, highlights the importance of the practice framing. Heterogeneity in OS protocols, the combination with other fertility agents, the limited number of studies and the methodological quality differences reduce our ability to draw conclusions on specific treatment. More observational studies, assessing the risk of multiple pregnancy or MCM, as a primary outcome, using standardized methodologies, in larger and better clinically defined populations are needed.

**Keywords:** Ovarian stimulation, intrauterine insemination, clomiphene citrate, medically assisted reproduction, multiple pregnancy, major congenital malformations, meta-analysis.

Received: February 3, 2016 Revised: April 4, 2016 Accepted: April 7, 2016

\*Address correspondence to this author at the Sainte-Justine Hospital, Research Center, 3175, chemin de la Côte-Ste-Catherine, Montreal (Quebec) H3T 1C5; Tel: (514) 345-4931; ext. 4363; Fax: (514) 345-4801; Email: anick.berard@umontreal.ca

### 5.3.2 Introduction

Ovarian stimulators and ovarian inductors used alone are non-invasive fertility treatments used to promote the development and ovulation of follicles among subfertile women primarily to increase the likelihood of conception [4]. Drugs for ovarian stimulation (OS) mainly include Clomiphene Citrate (CC), gonadotropins (Follicle-Stimulating Hormone (FSH) and Luteinizing Hormone (LH)), human menopausal gonadotropin (hMG), and aromatase inhibitors (letrozole); drugs for ovulation induction include human Chorionic Gonadotropin (hCG). The use of one or the other treatment or a combination of these treatments will depend on the treatment aim and the individual ovarian response [5]. Ovarian stimulators can be used alone or in combination with intrauterine insemination (IUI), wherein the number of oocytes and sperm are both increase [5].

Ovarian stimulators are also used with other Assisted Reproductive Techniques (ART), such as In-vitro fertilization (IVF) and related procedures. Ovarian stimulators and inductors have different chemical structure, half-life duration, and mechanism of action. Concerns have been raised regarding the potential teratogenic effect of these treatments [6-8]. Although the main focus of these treatments is to achieve a live birth, it is also important to have one healthy child at a time.

In North America and Europe, 1-3 % of children are born following ART use [9]. An increase in the number of multiple births was observed in many developed countries [4, 5, 10, 11].

The number of infants born following OS and IUI cannot be directly estimated as national registries of these fertility treatments do not currently exist, which also complex

accurate estimations of their use. The multiple pregnancy faces greater problems than singletons at every stage of gestation [12]. Each additional fetus reduces both the fetal growth and the duration of gestation, two of the most important predictors of fetal and neonatal health [13]. Multiple pregnancies are known to be major risk factor for preterm birth [14], low birth weight [14], major congenital malformations [15], perinatal mortality [12], and maternal morbidity [11, 16, 17]. Multiple pregnancies are the most common adverse outcomes associated with the use of ART [4], given the number of embryos transferred. The use of OS with or without IUI can lead to an ovarian hyperstimulation generating more than three mature follicles. This phenomenon can occur in more than 40% of cycles [18]. Non-invasive fertility treatments are less costly and more accessible than IVF related procedures. However, there is no evidence on the magnitude of the risk of multiplicity associated with the use of less invasive treatments, such as OS and IUI.

A summary of the actual literature around the use of less invasive fertility treatments is needed. An accurate assessment of the risk of multiple pregnancies associated with the different types of fertility treatment options is required for an efficient framing of medical practices. It is known that ART use is associated with an increased risk of MCM in general compared to natural conception [19, 20]. Attempts to explain the origin of this increase were proposed. In fact, the association of ART with MCM could be explained by the technique itself, including the gamete manipulation and in-vitro culture, the underlying subfertility problem, or/and the use of OS. It is unclear if the use of non-invasive fertility treatments, including OS used alone and IUI used with or without OS, is associated with an increased risk of MCM, and if a specific type of MCM is concerned. In order to explore this latter alternative, a summary of the actual literature on the use of OS alone and IUI used with or without OS is needed.

Non-invasive fertility treatments are less costly and more accessible than IVF related procedures. Unlike ART, national registries of these treatments do not currently exist, which complex accurate estimations of their use. An assessment of the risk of specific MCM associated with the different types of fertility treatment options is required for an efficient framing of medical practices.

The objectives of this systematic review and meta-analysis are to: 1) Evaluate the risk of multiple pregnancy and MCM associated with the use of OS alone (without ART) and the use of IUI with or without OS; 2) Evaluate the risk specific classes of MCM associated with the use of OS alone (without ART) and the use of IUI with or without OS. Secondary objectives included the evaluation of the risk of multiple pregnancies and MCM associated with the use of CC.

### **5.3.3 Methods**

This systematic review and meta-analysis is reported according to the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis (PRISMA) [21]. A complete PRISMA checklist is presented in Supplement 7.

#### *Search Strategy and Selection Criteria*

A systematic search of the literature was conducted, using a combination of a broad set of key words and Medical Subject Heading (MeSH) terminology, in MEDLINE, EMBASE and Cochrane Central Register of Controlled Trials, for the period of 1966 until December 2014. A hand search for published and unpublished data in the references of relevant studies, reviews and meta-analysis was performed in addition to a research strategy update up to December 2014.

The electronic search strategies, described in Supplement 1, were established with the collaboration of a qualified librarian that helped in the use of the research strategy's programming tools. The reproductive endocrinology and infertility specialist (P.M) established the list of any drugs or procedures that could be used during different infertility treatments protocols. Keys words used included the International Nonproprietary Name (INN) of drugs and fertility agents as designated by the World Health Organization (WHO), which can be used in a medically assisted reproduction using a protocol of OS drug with or without ART. It also included terms related to intrauterine insemination, ovarian stimulation, and artificial insemination. We also used terms related to In-vitro Fertilization (IVF), which can be used with or without Invitro Maturation (IVM), Intracytoplasmic Sperm Injection (ICSI) and other procedures including Gamete Intrafallopian Transfer (GIFT), Zygote Intrafallopian Transfer (ZIFT) and Assisted Hatching (AH). Obtained studies were joined by the function AND with those obtained by electronic search on the risk of multiple pregnancy/birth and the risk of different types of major congenital malformations. The electronic search strategy was written in Ovid and run in each database according to their specifications. A first screening of titles and abstracts was applied to collect the first set of papers (by S.C). Potentially eligible articles were examined for compliance with eligibility criteria independently by S.C and A.B.

### *Eligibility Criteria*

The PICOS method for eligible studies characteristics is described below;

- Type of population

The population of interest included pregnancies or children from fertile or from subfertile adults.

Studies conducted among adolescents and fertile couples from the same sex were excluded.



- Type of interventions (exposure)

The exposure of interest included any medically assisted reproduction including at least one of the following treatments: 1) Any ovarian stimulators used with or without an agent for ovulation control or for follicle development; 2) Intrauterine insemination used with or without OS; 3) IVF used with or without OS or ICSI or GIFT or ZIET or AH.

- Type of comparison groups

The comparators included: 1) naturally conceived infants (spontaneously conceived infants without any type of fertility treatments) or 2) infants conceived using other fertility treatments. When we studied the risk of multiple pregnancy/birth, the comparison group included singletons. When we studied the risk of different types of MCM, the comparison group included: 1) infants with no congenital malformations or 2) infants with other congenital malformation other than the malformation under the analysis.

- Type of outcome:

The outcomes of interest included: 1) Multiple pregnancy/birth (twin and high order pregnancy); 2) Any MCM in general and specific types of MCM.

- Type of studies:

Retrospective and prospective cohort, case-control, and Randomised Controlled Trials (RCT) were eligible.

We included only studies published on human subjects in French or English language. Multiple publications were considered as one study. We considered as overlapping data two results based on the same exposure, comparator, outcome, and country/database and study

period. In case of overlapping data, only the latest or largest dataset were included. Papers with mixed exposure group (OS, IUI and ART in one group) were kept in a separate group and will be presented with ART results in order not to lose any information. If a relevant result was published in a short paper, commentary or a letter to the editor, the corresponding author was contacted for a full-length version or for more details. The concerned papers were then excluded if such information was not provided. We excluded studies lacking a comparison group, if the full-length article was not available, if the hormonal treatment used was not indicated for subfertility, the intervention was not described, the comparison between groups was based on the etiology of the infertility itself or on previous treatments, no outcomes was reported in either group, and if the data was insufficient to calculate the estimates. A list of excluded studies is described in Supplement 6. In clinical trials, we only considered the population of women who conceived (clinical or ongoing pregnancy, live or stillbirths) following interventions and we then excluded pregnancy failures.

#### *Data Extraction and Data Analysis*

Two reviewers authors (S.C and F.T.M) extracted the following information in a standardized form: first author's name, publication year, period of study and location, study design, number of pregnancy or birth, adjustment for confounders, type of treatments under study, the OS dosage, the risk of the outcome in the exposed and control group, respectively, and crude and adjusted risk estimates with 95% Confident Intervals (CI).

#### *Outcome Definition*

Multiple pregnancy/birth was defined as having twins, triplets, quadruplets or higher order pregnancy or birth. The multiplicity status of the pregnancy was usually identified in early pregnancy or at birth.

Major congenital malformations were defined and classified using the International Classification of Diseases, ninth revision (ICD-9) and tenth revision (ICD-10) codes excluding codes for minor congenital malformations (743.6, 744.1- 744.4, 744.8, 744.9, 747.0, 747.5, 750.0, 752.4, 752.5, 754.6, 755.0, 755.1, 757.2-757.6, 757.8, 757.9) and the ICD-10 codes (Q00-Q99, excluding codes of minor malformations (ICD-9 codes: 743.6, 744.1-744.4, 744.8-744.9, 747.0, 747.5, 750.0, 752.4-752.5, 754.6, 755.0-755.1, 757.2-757.6, 757.8-757.9, 758.4, and ICD-10-CA codes: Q10, Q16.2, Q17.0-Q17.9, Q18.0-Q18.2, Q18.4-Q18.9, Q25.0, Q27.0, Q38.1, Q51.5, Q51.6, Q52.0-Q52.7, Q53.0-Q53.9, Q66.3- Q66.6, Q69.0-Q699, Q70.0-Q70.9, Q81.0-Q81.9, Q82.1-Q82.9, Q83.0-Q83.9, Q84.0-Q84.9, Q95.0-Q95.2, Q95.4- Q95.5, Q95.9). The ICD-9 or ICD-10 codes for a reported malformation was identified and classified as follow: central nervous system (ICD-9: 740-742; ICD-10: Q00- Q07); the eye, ear, face and neck (ICD-9: 743-744; ICD-10: Q11-Q18); major cardiovascular malformations and anomalies of circulatory system (ICD-9: 745-747; ICD-10: Q20- Q28); the respiratory system (ICD-9: 748; ICD-10: Q30- Q34); cleft lip and cleft palate (ICD-9: 749; ICD-10: Q35-Q37); the digestive system (ICD-9: 750-751), ICD-10: Q38-Q45); urogenital system (ICD-9: 752-753; ICD-10: Q50-Q64); musculoskeletal system (ICD-9: 754-756; ICD-10: Q65-Q79), chromosomal malformations (ICD-9: 758; ICD-10: Q90- Q99), other and unspecified congenital malformations, not elsewhere classified (ICD-9: 757 and 759; ICD-10: Q80-Q89).

Chromosomal malformations are unlikely to be related to MAR use. However, if a result on the risk of chromosomal malformations was reported in an eligible study, it was later

presented in the meta-analysis. The other and unspecified congenital malformations group is a separate class of MCM including major congenital malformations not included in other MCM's types as coded by different classification systems.

The main analysis was performed using study results where OS or IUI pregnancy outcomes were compared with those naturally conceived or those conceived using a fertility treatment other than the ones under study. Comparator group using other congenital malformation were presented in secondary analysis.

Even if the main objective of this meta-analysis did not include comparison between OS or IUI, when reported, these results were presented in Supplement 4.

Two results from the same publication, on the same exposures and/or outcomes, but derived from separate sub-cohorts (example singletons and multiples births sub-cohorts in Sagot et al., 2012) were considered independent, and both results were included in the meta-analysis. An effect size estimate was considered adjusted for potential confounders, marked by a star '\*' in the forest plots, if confounders were balanced between the exposed and unexposed groups in RCTs, or if an adjustment or a matching for potential confounders was made. All calculated effect size estimates using crude data, in non-RCTs, were considered unadjusted.

### *Quality Assessment*

The quality assessment for each included study was assessed independently by two co-authors of this meta-analysis. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias was used for RCTs studies [22]. This tool addresses six bias domains: 1) sequence generation, 2) allocation concealment, 3) blinding of participants and personnel, 4) incomplete outcome data, 5) selective reporting, and 6) other source of bias not covered in the other domains. A study was

scored as having low risk of bias if the domain was adequately addressed and high risk of bias otherwise; if the domain was not clearly addressed, the risk of bias was considered unclear. Based on empirical and theoretical considerations [22], RCTs with inadequate random sequence generation, allocation concealment, incomplete outcome data, selective reporting, or with other sources of bias were considered with high risk of bias [23]. When sufficient information was not provided on these three domains of bias to allow a definite judgement, we considered that the risk of bias was unclear. When a study was potentially free of these biases, we considered the risk of bias as low.

The quality of non-randomized studies was assessed using the Newcastle-Ottawa Scale [24], where each individual study was rated according to eight items categorized in three domains: 1) the selection of the study groups (maximum scores of 4), 2) comparability of the groups (maximum scores of 2), and 3) ascertainment of either the exposure or outcome of interest (maximum scores of 3). A study could be awarded a maximum score of nine if it adequately fulfilled all the quality items. [24]. Disagreements in quality assessment were resolved through consensus. According to our knowledge, no score categorization was proposed for the quality of data syntheses. As the three evaluated main domains (groups' selection, comparability, and the exposure or outcome ascertainment) encompass elements of the study internal validity, they were considered equally important. We considered a final quality score of 8 or more stars out of 9 (89%-100%) to be of good methodological quality; between six and seven (67-78%) to be of acceptable methodological quality; and five or less ( $\leq 56\%$ ) to be of poor methodological quality.

#### *Heterogeneity and Sensitivity Analyses*

Heterogeneity among included studies was tested using the  $I^2$  statistic, which describes the proportion of variability in effect size estimates that is due to the difference between studies rather than chance [25]. The Cochrane group suggested a value of  $I^2$  statistic varying from 0% to 40% to indicate mild heterogeneity, from 30% to 60% to represent moderate heterogeneity; from 50% to 90% to represent substantial heterogeneity; and from 75% to 100% to indicate considerable heterogeneity [26]. Based on that, we decided to investigate heterogeneity when the value of  $I^2$  statistic was higher than 50 %. A p-value  $< 0.10$  was considered significant. A Galbraith plot was then used to identify studies potentially causing the most heterogeneity [27, 28]. The impact of outlier exclusions on the pooled results was then tested in a sensitivity analysis. We also restricted the analysis to adjusted estimates for each outcome in order to investigate the impact of adjustment for potential confounders on the final pooled estimates. A subgroup analysis according to the study design was also performed.

Funnel plots were used to assess publication bias (eyeball test). Trim and filled method was used to identify and correct for funnel plot asymmetry arising from publication bias if present [28, 29].

### *Statistical Analysis*

The extracted effect size estimates for this meta-analysis was Odds Ratios (ORs), and risk Ratios (RRs). Given that the prevalence of the studied outcomes is rare, we considered that the OR provided a reasonable approximation of the RR [30], and were then equivalent when pooled together in the meta-analysis. The term RR was used in the forest plots.

When the effect size estimate was not reported in the paper, the RR and its 95% Confident Interval (CI) was calculated using the raw data provided. Adjusted estimates were

prioritized over crude estimates. Estimates based on the total cohort were preferred to estimate on sub-cohorts (e.g. singletons and multiple pregnancies when studying the risk of MCM). However, when only results for a particular population was reported (e.g. in singletons cohort or multiple pregnancies cohort), the related estimate was then used. Estimates on any type of OS reported in one group were preferred to specific OS for the main analysis. However, estimates on specific OS were extracted and categorized in a separate group when possible (e.g. subgroup on CC). When estimates on a specific type of OS was reported (e.g. an estimate on CC and another one for letrozole) in one study, the data were pooled to obtain one estimate from each study to avoid multiple counting of the comparison group. Estimates on specific MCM related to the same MCM type (e.g. anencephaly and spina bifida related to major congenital malformations of the nervous system) and the same exposure (e.g. CC) reported in the same study (e.g. Reefhuis J, 2011) were pooled and categorized under the related type of MCM to meet the condition of independency between units of analysis. Given differences between the included studies in terms of methodology, population, underlying cause of infertility, outcome prevalence, outcome definitions, and type of OS, we used a random effects model (DerSimonian and Laird) to combine estimates for the meta-analysis. This was based on the assumption that different studies are estimating different, yet related, intervention effects [26, 31]. All analyses were performed using STATA software version 12.1 (StataCorp LP, College Station, TX, USA).

### **5.3.4 Results**

#### *Study Selection*

A total of 2 015 publications (records), excluding duplicates, were obtained from the extensive search in MEDLINE, EMBASE, and Cochrane Central Register of Controlled Trials.

A total of 268 eligible publications were obtained after the exclusion of 1 778 publications following a first screening of titles and abstracts, a hand search and a full update up to 2014 (Fig. 1). Among eligible studies, 43 had results on OS alone, 21 on IUI with or without OS, and 204 had results on IVF and related procedures. Among those later, 38 studies also reported results on OS with or without IUI. Given the high number of studies on IVF, data on those techniques will be published separately. A total of 16 studies in the OS alone group, 10 studies on IUI with or without OS group, and 13 studies on the more than one MAR group were excluded with reasons presented in Tables S1, S2 and S3 in Supplement 2. This process led to a final number of 63 included studies.

### *Study Characteristics and Quality Assessment*

#### *Multiple Pregnancies*

Among the included studies, 34 had a result on multiple pregnancies (17 RCTs and 17 observational studies). These studies were published between 1983 and 2014 (except the study of Chaabane et al. 2015 for which the abstract was published in 2013). In the 17 included RCTs, the sample size varied between 11 to 4368 pregnancies. The calculated effect size estimates and the extracted sample sizes for RCTs included the number of patients who conceived and not the total number of patients included in the trial as the outcomes of the patients who did not conceive cannot be known. Most of the patients included in the RCTs had a history of subfertility and/or an underlying subfertility problem (e.g. polycystic ovarian syndrome). Only two of the included RCTs (12%) were considered as having a low risk of bias [32, 33], and five RCTs (30%) were considered as having a high risk of bias [34-38]. The risk of bias was unclear



in the remaining ten RCTs (59%) [39-48]. The risk of bias of each RCT is presented in Table S4 in Supplement 3.

In the 17 included observational studies, the sample size varies between 20 and 16 385 pregnancies or births. The calculated effect size estimates and the extracted sample sizes for the observational studies included the number of pregnancies, live births, stillbirths, and miscarriages when provided in studies. The exposed groups in those studies included women with a history of subfertility and/or different underlying subfertility problems. The natural conception group usually included fertile women. In very few studies the unexposed group included subfertile women who conceived naturally without any MAR. Two studies from the total of 17 (11.8%) were found to have a good methodological quality [49, 50], nine (52.9%) an acceptable methodological quality [51-59], and six (35.3%) a poor methodological quality [60-65]. The risk of bias of each observational study is presented in Table S5 in Supplement 3.

#### *Major Congenital Malformations*

Among the included studies, 36 had a result on the occurrence of MCM (2 RCTs and 34 observational studies). These studies were published between 1983 and 2014 (except the study of Chaabane et al. 2015 for which the abstract was published in 2013). In the 2 included RCTs, the sample size was 149 and 385 pregnancies. The calculated effect size estimates and the extracted sample sizes for RCTs included the number of patients who conceived and not the total number of patients included in the trial as the outcomes of the patients who did not conceive cannot be known. The patients included in the RCTs had a history of subfertility and/or an underlying subfertility problem (e.g. polycystic ovarian syndrome). The two included

RCTs were considered as having a low [33] and an unclear [39] risk of bias. The risk of bias of each RCT is presented in Table S4 in Supplement 3.

In the 34 included observational studies, the sample size varies between 99 and 308 974 pregnancies or births. The calculated effect size estimates and the extracted sample sizes for the observational studies included the number of pregnancies, live births, stillbirths, and miscarriages when provided in studies. The exposed groups in those studies included women with a history of subfertility and/or different underlying subfertility problems. The Natural Conception (NC) group usually included fertile women. In very few studies the unexposed group included subfertile women who conceived naturally without any MAR. Seven studies from the total of 34 (20.6%) were found to have a good methodological quality [66-72], fifteen (44.1%) an acceptable methodological quality [52, 55, 58, 73-84], and twelve (35.3%) a poor methodological quality [62, 63, 85-94]. The risk of bias of each observational study is presented in Table S5 in Supplement 3.

#### *Ovarian Stimulation Use, Clomiphene Citrate, and Multiple Pregnancies*

A total of nine studies (3 RCTs, 2 case-control, and 4 cohort studies) reported data on the use of any OS alone and multiple pregnancy. These studies were published between 1994 and 2015 (Table 1). The individual estimates ranged from 1.01 to 50.20. The pooled estimate indicated that the use of OS alone was associated with an increased risk of multiple pregnancy compared to natural conception [pooled RR 8.80 (95% CI 5.09-15.20);  $p=0.000$ ] (Fig. 2). This estimate used any OS combined regardless of whether a pregnancy or birth were considered, and pooled adjusted and crude estimates. The heterogeneity was relatively high (84.4%). No publication bias was detected for this analysis. Using the Galbraith plot, the studies of Chaabane

et al. 2015 and Gerardin et al. 2006 were identified, as outliers potentially causing heterogeneity. When these two studies were excluded, the pooled RR was decreased to 7.95 (95% CI 5.08-12.44), and the heterogeneity decreased to 58.4% while remaining statistically significant ( $p=0.025$ ) (Fig.S7 in Supplement 5). When the analysis was restricted to adjusted estimates ( $n=6$ ), the pooled RR decreased to 7.66 (95% CI 4.59-12.76) with lower heterogeneity ( $I^2=76.6\%$  vs. 84.4% in the main analysis) (Fig.S8 in Supplement 5). The effect size obtained from cohort studies subgroup was higher than the ones from RCTs and case-control studies with overlapping CIs (Fig.S9 in Supplement 5).

When the analysis was further restricted to studies having a result on CC use alone ( $n=5$ ), the pooled estimate for the risk of multiple pregnancy became RR 8.29 (95% CI 4.66- 14.76;  $p= 0.000$ ). A substantial statistically significant heterogeneity was also noted ( $I^2 = 68.3\%$ ;  $p=0.013$ ) (Fig. 2). Using the Galbraith plot, the study of Lynch et al. 2001 was identified, as an outlier potentially causing heterogeneity. When this study was excluded, the pooled estimates became RR 6.34 (95% CI 3.23-12.44) and the heterogeneity decreased to 55.3% but remain statistically significant ( $p=0.082$ ) (Fig.S12 in Supplement 5).

The effect size obtained from RCTs subgroup was lower than the one from cohort studies with overlapping CIs (Fig.S10 in Supplement 5).

A total of eight studies (3 RCTs, and 5 cohort studies) reported data comparing the use of different combinations of OS to the use of CC alone. The pooled estimate did not support an increased risk of multiple pregnancy following combinations of OS compared to CC used alone [pooled RR 1.54 (95% CI 0.84- 2.82);  $p= 0.161$ ] (Fig. 2). The heterogeneity was estimated at  $I^2 = 59.9\%$  ( $p=0.029$ ). Using the Galbraith plot, Seki et al. 1983 and Shibahara et al. 2007, were

identified as outliers potentially causing heterogeneity. When these two studies were excluded, the pooled RR and the heterogeneity decreased to 1.16 (95% CI 0.79- 1.71) and  $I^2 = 0.0\%$ , respectively (Fig.S13 in Supplement 5). The effect size obtained from cohort studies subgroup was higher than the one from RCTs (Fig.S11 in Supplement 5).

Additional data comparing the risk of multiple pregnancies between different protocols of OS use were presented in Fig.S1 in Supplement 4.

#### *Intrauterine Insemination Use and Multiple Pregnancies*

A total of eight studies (2 RCTs, 1 case-control, and 5 cohort studies) reported data on the use of IUI and multiple pregnancies. These studies were published between 2005 and 2015 (Table 2). The individual estimates ranged from 0.50 to 14.46. The pooled estimate indicated that the use of IUI with or without OS was associated with an increased risk of multiple pregnancy compared to natural conception [pooled RR 4.40 (95% CI 1.20-16.05);  $p = 0.025$ ] (Fig. 3). This estimate used IUI combined regardless of whether it was used with or without OS, a pregnancy or birth were considered, and pooled adjusted and crude estimates. The heterogeneity in this analysis was relatively high (98.6%). No publication bias was detected for this analysis. Using the Galbraith plot, Olson et al. 2005 and Bhattacharya et al. 2005, were identified as outliers potentially causing heterogeneity. When these two studies were excluded, the pooled RR increased to 9.73 (95% CI 7.52- 12.60;  $p = 0.000$ ) and the heterogeneity decreased to 36.5% and became not statistically significant ( $p = 0.163$ ) (Fig.S16 in Supplement 5). A difference in the magnitude of the multiple pregnancy risk following IUI use was then noted (RR  $I^2 = 98.6\%$  4.40 vs. RR  $I^2 = 36.5\%$ , 9.73). For this analysis, we retained the pooled RR with

the lowest heterogeneity and the more accurate CI, whether [pooled RR 9.73 (95% CI 7.52-12.60); I<sup>2</sup> = 36.5% (p=0.163)].

When the analysis was restricted to the adjusted estimates (n=5), the pooled RR decreased to 3.87 (95% CI 0.62- 24.21) and the heterogeneity increased to 99.0% (Fig. S17 in Supplement 5) compared to the main analysis. The effect size obtained from cohort studies subgroup was higher than the one from RCTs with overlapping CIs (Fig.S18 in Supplement 5).

When the analysis was restricted to the stimulated IUI cycles (n=6), the pooled RR and the heterogeneity was similar to the main analysis.

Two studies [48, 51] compared the risk of multiple pregnancies between IUI and OS use alone, and IUI and IVF. These later comparisons were subject of publication bias (Fig. 36 and Fig.S37 in Supplement 6).

Additional data comparing different protocols of IUI use were presented in Fig.S2 in Supplement 4. Only one study [37] reported a result comparing the risk of multiple pregnancies between IUI use with OS and IUI use without OS (Fig.S2 in Supplement 4).

#### *Ovarian Stimulation Use, Intrauterine Insemination and Any Major Congenital Malformation*

A total of 11 studies reported data on the use of any OS alone and any major congenital malformation. These studies were published between 1983 and 2014 (Table 3). The individual estimates ranged from 0.54 to 2.30. The pooled estimate indicated that the use of OS alone was associated with an increased risk of any MCM compared to natural conception [pooled RR 1.18 (95% CI 1.03-1.36)] (Fig. 4). This estimate used any OS combined regardless of whether twins

or singletons were considered, and pooled adjusted and crude estimates. The heterogeneity between studies was not important ( $I^2=0.0\%$ ). No publication bias was detected for this analysis. When the analysis was restricted to the adjusted estimates ( $n=6$ ), the pooled RR was increased to 1.24 (95% CI 1.03-1.48);  $I^2 =0.0\%$  (Fig.S21 in Supplement 5).

When the analysis was restricted to studies having a result on CC use alone ( $n=3$ ), the pooled RR of the risk of any MCM became 1.47 (95% CI 0.55-3.90). A substantial heterogeneity was then noted ( $I^2 =73.9\%$ ;  $p=0.022$ ) (Fig.S3 in Supplement 4). For this sub-analysis, Davies et al. 2012 was identified as an outlier potentially causing heterogeneity. When this study was excluded, the pooled RR decreased to 0.89 (95%CI 0.49-1.60);  $I^2 =0.0\%$  ( $p=0.897$ ) (Fig.S19 in Supplement 5). Comparable effect sizes, with overlapping CIs, were obtained from subgroup analysis according to the study design (Fig.S22 in Supplement 5).

A total of 10 studies reported data on the use of IUI and any major congenital malformation. These studies were published between 2002 and 2014 (Table 4). The individual estimates ranged from 1.07 to 2.00 (Fig. 5). The pooled estimate indicated that the use of IUI with or without OS was associated with an increased risk of any MCM compared to natural conception [pooled RR 1.23 (95%CI 1.10-1.37)] (Fig. 8). This estimate used IUI combined regardless of whether it was used with or without OS, twins or singletons were considered, and pooled adjusted and crude estimates. The heterogeneity between studies was not important ( $I^2 =0.0\%$ ). Similar findings were obtained when an adjustment was made for publication bias in this analysis [pooled RR 1.21 (95% CI 1.09-1.35)] (Fig.S39 in Supplement 6). Similar findings were obtained when the analysis was restricted to cohort studies (9 out of a total 10 studies)

(Fig. S31, Supplement 5) and after the exclusion of the study conducted in a twin cohort [70] (Fig.S35 in Supplement 5).

#### *Ovarian Stimulation Use, Intrauterine Insemination and Major Urogenital Malformations*

A total of six studies reported data on the use of any OS alone and major urogenital malformations. These studies were published between 2006 and 2014 (Table 3). The individual estimates ranged from 0.83 to 2.49. The pooled estimate did not support an association between OS use alone and the risk of major urogenital malformations compared to natural conception [pooled RR 1.29 (95% CI 0.97-1.72)] (Fig. 4). This estimate used any OS combined and pooled adjusted and crude estimates. The heterogeneity between studies was not important ( $I^2 = 0.0\%$ ). No publication bias was detected for this analysis. Comparable effect sizes, with overlapping CIs, were obtained from subgroup analysis according to the study design (Fig.S25 in Supplement 5).

When the analysis was restricted to studies on CC use alone ( $n=2$ ), a higher pooled RR was obtained [pooled RR 1.59 (95% CI 0.59-4.28);  $I^2 = 12.4\%$  ( $p=0.285$ )] (Fig. S3 in Supplement 4).

There were two studies on the use of OS alone that had used other congenital malformations as a comparator to study the risk of hypospadias [71, 80]. The pooled RR did not support an increased risk of hypospadias following OS use alone compared to natural conception [pooled RR 0.86 (95% CI 0.34-2.19);  $I^2 = 45.8\%$  ( $p=0.175$ )] (Fig. S4 in Supplement 4).

A total of seven studies reported data on the use of IUI and major urogenital malformations. These studies were published between 2006 and 2014 (Table 4). The individual

estimates ranged from 0.85 to 3.01. The pooled estimate indicated that the use of IUI with or without OS was associated with an increased risk of major urogenital malformations compared to natural conception [pooled RR 1.52 (95% CI 1.04-2.22)] (Fig. 5). This estimate used IUI combined regardless of whether it was used with or without OS, twins or singletons were considered, and pooled only adjusted estimates. The heterogeneity between studies was moderate (30.4%) and was not statistically significant ( $p=0.196$ ). Similar findings were obtained when an adjustment for publication bias was made [pooled RR 1.26 (95% CI 0.84-1.89)] (Fig. S41, Supplement 6).

The effect size obtained from cohort studies subgroup (5 among a total of 7 studies), was slightly higher than the one obtained from case-control studies (2 among a total of 7 studies) with overlapping CIs (Fig.S33 in Supplement 5).

A comparable estimate was obtained after the exclusion of the study conducted in a twin cohort [70] [pooled RR 1.72 (95% CI 1.09-2.71);  $I^2 = 0.0\%$ ] (Fig. S35 in Supplement 5).

#### *Ovarian Stimulation Use, Intrauterine Insemination and Major Musculoskeletal Malformations*

A total of seven studies reported data on the use of any OS alone and major musculoskeletal malformations. These studies were published between 2003 and 2014 (Table 3). The individual estimates ranged from 0.35 to 3.00. The pooled estimate indicated that the use of OS alone was associated with an increased risk of major musculoskeletal malformations compared to natural conception [pooled RR 1.48 (95% CI 1.21- 1.81);  $I^2 = 0.0\%$ ] (Fig. 4). This estimate used any OS combined and pooled adjusted and crude estimates. No publication bias was detected for this analysis. When the analysis was restricted to cohort studies (5 among a



total of 7 studies), a slightly higher effect size was obtained [pooled RR 1.63 (95% CI 1.28-2.09);  $I^2 = 0.0\%$ ] (Fig.S26 in Supplement 5).

When the analysis was restricted to studies on CC use alone ( $n=4$ ), a higher increased risk of major musculoskeletal malformations was observed [pooled RR 1.77 (95% CI 1.20-2.60);  $I^2 = 8.9\%$  ( $p=0.349$ )] (Fig.S3 in Supplement 4).

When the analysis was restricted to adjusted estimates ( $n=6$ ), the pooled RR decreased to 1.45 (95% CI 1.18-1.78);  $I^2 = 0.0\%$  (Fig.S21 in Supplement 5).

A total of seven studies reported data on the use of IUI and major musculoskeletal malformations. These studies were published between 2003 and 2014 (Table 4). The individual estimates ranged from 1.07 to 4.20. The pooled estimate indicated that the use of IUI with or without OS was associated with an increased risk of major musculoskeletal malformations compared to natural conception [pooled RR 1.54 (95% CI 1.20-1.98);  $I^2 = 8.0\%$  ( $p=0.367$ )] (Fig. 5). This estimate used IUI combined regardless of whether it was used with or without OS, twins or singletons were considered, and pooled adjusted and crude estimates. Similar findings were obtained when an adjustment for publication bias was made [pooled RR 1.42 (95% CI 1.08-1.86)] (Fig.S40 in Supplement 6).

When the analysis was restricted to adjusted estimates ( $n=6$ ), the pooled RR decreased to 1.50 (95% CI 1.19-1.87);  $I^2 = 0.0\%$  (Fig.S30 in Supplement 5). The effect size obtained from case-control studies subgroup (3 among a total of 7 studies), was slightly higher than the one obtained from cohort studies (4 among a total of 7 studies) with overlapping CIs (Fig.S34 in Supplement 5).

A similar estimate was obtained after the exclusion of the study conducted in a twin cohort [70] [pooled RR 1.55 (95% CI 1.16-2.09);  $I^2 = 23.3\%$  ( $p=0.259$ )] (Fig.S35 in Supplement 5).

*Ovarian Stimulation Use, Intrauterine Insemination and Major Malformations of the Nervous System and Neural Tube Defects*

A total of six studies reported data on the use of any OS alone and major malformations of the nervous system. These studies were published between 1990 and 2011 (Table 3). The individual estimates ranged from 0.80 to 2.79. The pooled estimate indicated that the use of OS alone was associated with an increased risk of major malformations of the nervous system compared to natural conception [pooled RR 1.73 (95% CI 1.15-2.61);  $I^2 = 0.0\%$ ] (Fig. 2). This estimate used any OS combined and pooled adjusted and crude estimates.

No publication bias was detected for this group. When the analysis was restricted to studies having reported a result on CC use alone ( $n=4$ ), the pooled RR of risk of major malformations of the nervous system was increased to 1.81 (95% CI 1.09-3.02);  $I^2 = 0.0\%$ ] (Fig.S3 in Supplement 4).

When the analysis was restricted to adjusted estimates ( $n=5$ ), pooled RR of risk of major malformations of the nervous system decreased to 1.69 (95% CI 1.02-2.81);  $I^2 = 19.6\%$  ( $p=0.292$ ) (Fig.S21 in Supplement 5). The effect size obtained from cohort studies subgroup was higher than the ones from case-control studies with overlapping CIs (Fig.S24 in Supplement 5). When the analysis was restricted to studies on neural tube defects ( $n=5$ ), a not statistically significant increased risk of neural tube defects was observed following OS use alone compared to natural conception [pooled RR 1.54 (95% CI 0.97-2.43);  $I^2 = 0.0\%$ ] (Fig.S5 in Supplement

4). For this sub-analysis, when the analysis was limited to adjusted estimates (n=3), the pooled RR for the risk of neural tube defects following OS use alone became 1.44 (95% CI 0.82- 2.52); I<sup>2</sup> = 0.0% (Fig.S21 in Supplement 5).

A higher increased risk of neural tube defects was observed following CC use alone compared to natural conception [pooled RR 1.81 (95% CI 1.09-3.02); I<sup>2</sup> = 0.0%] (Fig.S3 in Supplement 4).

A total of five studies, on the use of OS alone, used other congenital malformations as a comparator. A similar trend in the risk of neural tube defects was observed for this analysis [pooled RR 1.55 (95% CI 0.85-2.81); I<sup>2</sup> = 71.3% (p=0.008)] (Fig. S4 in Supplement 4) compared to the analysis has used a group of normal infants as a comparator (Fig.S5 in Supplement 4). For this sub-analysis, the study of Wu YW et al2006 was identified as an outlier potentially causing heterogeneity. When this study was excluded, the pooled RR for the risk of neural tube defects was decreased to 1.15 (95% CI 0.87-1.51) (Fig.S20 in Supplement 5).

Only two studies had reported data on IUI use and the risk of major malformations of the nervous system. No association was observed between the risk of malformations of the nervous system and the use of IUI without OS compared to natural conception [pooled RR 1.53 (95% CI 0.65-3.58); I<sup>2</sup> = 0.0%] (Fig. 5). This estimate used IUI combined regardless of whether it was used with or without OS and pooled only adjusted estimates. No publication bias was detected for this analysis.

#### *Ovarian Stimulation Use, Intrauterine Insemination and Cleft Lip with or Without Palate*

A small number of studies (n=3) on the use of any OS use alone have reported data on the risk of cleft lip with or without palate. These studies were published between 2006 and 2011

(Table 3). The individual estimates ranged from 0.77 to 2.30. The pooled estimate did not support an increased risk of cleft lip with or without palate following OS use alone compared to natural conception [pooled RR 1.03 (95%CI 0.72-1.48);  $I^2 = 0.0\%$ ] (Fig 2). No publication bias was detected for this analysis. When the analysis was restricted to studies on CC use alone ( $n=2$ ), the pooled estimate did not supported an increased risk of cleft lip with or without palate compared to natural conception [pooled RR 1.17 (95%CI 0.61-2.24);  $I^2 = 27.9\%$  ( $p=0.239$ )] (Fig. 6). No study had reported data on IUI use and the risk of cleft lip with or without palate.

*Ovarian Stimulation Use, Intrauterine Insemination and Congenital Malformations of the Eye, Ear, Face and Neck*

A small number of studies ( $n=3$ ) have reported data on the risk of congenital malformations of the eye, ear, face and neck. These studies were published between 2006 and 2011 (Table 3). The pooled estimate indicated a 68% increased risk of congenital malformations of the eye, ear, face and neck associated with OS use alone compared to natural conception [pooled RR 1.68 (95% CI 1.07-2.64);  $I^2 = 0.0\%$ ] (Fig. 2). No publication bias was detected for this analysis.

A total of four studies reported data on the use of IUI and congenital malformations of the eye, ear, face and neck. These studies were published between 2006 and 2014 (Table 4). The individual estimates ranged from 0.75 to 1.80. The pooled estimate did not support an association between IUI use with or without OS and the risk of congenital malformations of the eye, ear, face and neck compared to natural conception [pooled RR 1.26 (95% CI 0.82-1.93);  $I^2 = 0.0\%$ ] (Fig. 5). This estimate used IUI combined regardless of whether it was used with or

without OS and pooled only adjusted estimates. No publication bias was detected for this analysis.

*Ovarian Stimulation use, Intrauterine Insemination and Major Cardiovascular Malformations and Anomalies of Circulatory System*

A total of five studies reported data on the use of any OS use alone and major cardiovascular malformations. These studies were published between 2006 and 2014 (Table 3). The individual estimates ranged from 0.63 to 2.28. The pooled estimate did not support an association with the risk of major cardiovascular malformations following the use of OS alone compared to natural conception [pooled RR 1.17 (95% CI 0.87-1.57); I<sup>2</sup> = 17.6% (p=0.303)] (Fig. 4). This estimate used any OS combined and pooled only adjusted estimates. No publication bias was detected for this analysis. When the analysis was restricted to case-control studies (4 among a total of 5 studies), a similar effect size was obtained (Fig.S27 in Supplement 5).

When the analysis was restricted to studies on CC use alone (n=2), a higher pooled RR of the risk of major cardiovascular malformations was observed [pooled RR 1.27 (95% CI 0.95-1.70); I<sup>2</sup> = 0.0%] (Fig.S3 in Supplement 4).

A total of six studies reported data on the use of IUI and risk of major cardiovascular malformations. These studies were published between 2006 and 2014 (Table 4). The individual estimates ranged from 0.47 to 4.54. The pooled estimate indicated a 41 % increased risk of major cardiovascular malformations following the use of IUI with or without OS compared to natural conception [pooled RR 1.41 (95%CI 0.88-2.26); I<sup>2</sup> = 61.0% (p=0.022)] (Fig. 5). This estimate

used IUI combined regardless of whether it was used with or without OS and pooled only adjusted and crude estimates. No publication bias was detected for this analysis.

Using the Galbraith plot, El-Chaar et al. 2009 and Chaabane et al. 2014 was identified as an outlier potentially causing heterogeneity. When these studies were excluded, the pooled RR was decreased to 1.36 (95% CI 0.91-2.02);  $I^2 = 47.9\%$  ( $p=0.124$ ) (Fig.S29 in Supplement 5). Similar findings with overlapping CI were obtained when the analysis was restricted to adjusted results [pooled RR 1.24 (95% CI 0.81-1.88)] (Fig.S30 in Supplement 5). The effect size obtained from cohort studies subgroup (4 among a total of studies), was higher than the one obtained from case-control studies (2 among a total of 6 studies) with overlapping CIs (Fig. S32 in Supplement 5).

#### *Ovarian Stimulation Use, Intrauterine Insemination and Major Congenital Malformations of the Respiratory System*

Only three studies reported data on the use of any OS alone and major congenital malformations of the respiratory system. These studies were published in 2006 and 2014 (Table3). The pooled estimate indicated that the use of OS alone was associated with an increased risk of major congenital malformations of the respiratory system compared to natural conception [pooled RR 2.24 (95% CI 1.12- 4.64);  $I^2 = 0.0\%$ ] (Fig. 4). This estimate used any OS combined and pooled only adjusted estimates.

A lower pooled estimate for the risk of major congenital malformations of the respiratory system was obtained when an adjustment for publication bias was made [pooled RR 1.88 (95% CI 1.08-3.27)] (Fig.S42 in Supplement 6).

Only two studies had reported data on IUI use and the risk of major congenital malformations of the respiratory system. The pooled estimate did not support an increased risk of malformations of the respiratory system following the use of IUI without OS compared to natural conception [pooled RR 1.77 (95% CI 0.80- 3.89);  $I^2 = 0.0\%$ ] (Fig. 5).

#### *Ovarian Stimulation Use, Intrauterine Insemination and of the Digestive System*

Only three studies reported data on the use of any OS use alone and major congenital malformations of the digestive system. These studies were published in 2006 and 2014 and reported only adjusted estimates (Table 3). The pooled estimate indicated that the use of OS alone was associated with an increased risk of major congenital malformations of the digestive system compared to natural conception [pooled RR 1.76 (95% CI 1.26-2.45);  $I^2 = 0.0\%$ ] (Fig. 4). This estimate used any OS combined and pooled only adjusted estimates. No publication bias was detected for this analysis.

A total of four studies reported data on the use of IUI and major congenital malformations of the digestive system. These studies were published between 2006 and 2014 (Table 4). The individual estimates ranged from 0.82 to 28.32. The pooled estimate did not support an increased risk of major congenital malformations of the digestive system following the use of IUI with or without OS compared to natural conception [pooled RR 2.15 (95%CI 0.51-9.15)] (Fig. 5). However, a substantial heterogeneity between studies was observed with an  $I^2$  of 89.5%. ( $P=0.000$ ) This estimate used any IUI combined regardless of whether it was used with or without OS, and pooled adjusted and unadjusted estimates.

Using the Galbraith plot, El-Chaar et al. 2009 was identified as an outlier potentially causing heterogeneity. When this study was excluded, the pooled RR, including three adjusted studies, was decreased to 0.93 (95%CI 0.59-1.47);  $I^2 = 0.0\%$  (Fig.S28 in Supplement 5).

#### *Ovarian Stimulation Use, Intrauterine Insemination and Chromosomal Malformations*

A total of three studies reported data on the use of IUI and chromosomal malformations. These studies were published between 2006 and 2011 (Table 4). The individual estimates ranged from 0.35 to 0.90. The pooled estimate did not support a decreased risk of chromosomal malformations following the use of IUI with or without OS compared to natural conception [pooled RR 0.83 (95% CI 0.63-1.10);  $I^2 = 0.0\%$ ] (Fig. 5). This estimate used any IUI combined regardless of whether it was used with or without OS, and pooled adjusted and unadjusted estimates.

Similar findings were obtained when the analysis was restricted to adjusted estimates [pooled RR 0.88 (95% CI 0.65- 1.20);  $I^2 = 0.0\%$ ] (Fig.S30 in Supplement 5).

Only one study had reported data on OS use alone and the risk of chromosomal malformations among singletons [84] (Fig. 4). Additional data comparing the risk of MCM between different treatment options use were presented in Fig.S4 in Supplement 4.

### **5.3.5 Discussion**

#### *Principal Findings*

Our results suggest that the use of OS alone was associated with more than an eightfold increased risk of multiple pregnancy compared to natural conception. A similar increased risk of multiple pregnancy was found to be associated with the use of CC alone. Our results did not



support an increased risk of multiple pregnancy following the use of any specific OS or a combination of a fertility agent with CC compared to the use of CC alone. This finding requires confirmation when more data from larger studies become available. The use of IUI with or without OS was associated with more than a nine-fold increased risk of multiple pregnancy compared to natural conception. Overall, the results were robust after multiple sensitivity analyses.

The use of OS alone was associated with an 18% increased risk of any MCM in general compared to natural conception. More specifically, the use of OS alone was associated with a 48% increased risk of musculoskeletal malformations, 73% increased risk of major malformations of the nervous system, 76% increased risk of congenital malformations of the digestive system, 68% increased risk of congenital malformations of the eye, ear, face and neck, and more than a twofold increased risk of congenital malformations of the respiratory system compared to natural conception. Results on the risk of congenital malformations of the eye, ear, face and neck, malformations of the digestive system, and congenital malformations of the respiratory system following OS use should be interpreted with caution given that they are based on only three studies each. Our results on OS used alone do not support an increased risk of major urogenital malformations, cleft lip with or without palate, and major cardiovascular malformations compared to natural conception.

The use of CC alone was associated with a 77% increased risk of musculoskeletal malformations, and an 81% increased risk of neural tube defects compared to natural conception. Again, our results on CC use does not support an increased risk of major urogenital malformations, cleft lip with or without palate, and major cardiovascular malformations compared to natural conception.

The use of IUI with or without OS was associated with a 23% increased risk of any MCM in general compared to natural conception. More specifically, the use of IUI with or without OS was associated with a 52% increased risk of urogenital malformations, and 54% increased risk of musculoskeletal malformations compared to natural conception.

Our results on IUI does not support an increased risk of the eye, ear, face and neck malformations, congenital malformations of the digestive system, and major cardiovascular malformations compared to natural conception.

The absence of evidence regarding certain type of MCM is mainly due to the small number of studies included in these categories, and thus a possibility of an increased risk cannot be completely ruled out. This finding requires confirmation when more data from larger studies become available.

### *Comparison with the Literature*

#### *Multiple Pregnancies*

A significant contribution of OS to the multiple pregnancy epidemics is well established [95]. Indeed, a review concluded that multiple pregnancy rates after ovarian hyperstimulation ranged from 10% to 40% per cycles, and that the contribution of this treatment to multiple births is estimated at around 30% [5]. If we consider a 3% overall prevalence of multiple birth of in the general population, a potential eightfold increase in the risk of multiple pregnancies following OS use alone, as seen in our meta-analysis, could raise this prevalence to 24%. This projection is in the range of the previous observed multiple pregnancy rates. Indeed, the aim of the OS use is to increase the number of mature follicles in order to increase the likelihood of conception. By raising FSH concentrations, for example, for an extended period, the process of

a single dominant follicle selection is overruled. Then all follicles reaching the stage of gonadotropin-dependent growth will continue to mature [5]. When more than three large follicles are generated, which can happen in up to 40% of cycles, the chances of multiple pregnancy are substantial [18]. The control of the oocyte number can be complex as the individual ovarian response is variable and unpredictable.

A similar contribution of IUI use to multiple birth epidemics is then to be expected as IUI treatment requires OS to achieve modest results [95, 96]. Over the period of 1997-2005, publications from the centers for disease and control and prevention reported that OS, IUI and ovarian induction combined to account for more than 20% of the national multiple birth cohorts [97-100].

We reported a similar trend and magnitude of the increased risk of multiple pregnancies between OS use alone and IUI use with OS. These findings suggest that the observed risk of multiple pregnancies following IUI use could be potentially explained by the OS use with IUI. Recent literature suggests that the majority of high-order gestations result from OS and ovarian induction rather than from ART [4, 5, 96]. In fact, the implementation of the elective single embryo transfer, in procedures involving gametes manipulation, has reduced the risk of multiple pregnancies. However, the reduction of ovarian stimulators and IUI related multiple births remain a challenge, as no female gametes are manipulated.

The aim of the ovarian stimulation differs according to patient's specific clinical context and need. In oligo- or anovulatory women (e.g. those with polycystic ovary syndrome or hypothalamic amenorrhea), the ovarian induction aim is the single oocyte ovulation [4]. However, the goal of the OS protocol in ovulatory women with unexplained or age-related

subfertility is to increase the cycle fecundity by promoting the development and ovulation of more than one mature follicle [4]. Moreover, the same ovarian stimulators, such as, exogenous gonadotropins at lower doses, are used for an ovarian induction in anovulatory women and for an ovarian stimulation in ovulatory infertile women. The risk of multiple pregnancies will then depend on the response to the OS or the ovarian induction. In fact, anovulatory women, especially those with polycystic ovary syndrome, may be hyperresponsive to gonadotropins [4]. Some other factors related to the patient or the treatment characteristics can also impact the risk of multiple pregnancy. A correlation of a woman's age, the response to OS, reflected by the number and size of follicles, peak serum estradiol), and the gonadotropin dosage with the risk of multiple pregnancy was raised [4]. According to a recent published study, the use of letrozole was associated with a lower frequency of multiple gestations as compared with gonadotropin but not as compared with CC [101].

### *Major Congenital Malformations*

A review concluded an increased risk of MCM in infertile couples in relation to infertility treatment with ovulation induction with or without IUI [102]. A meta-analysis concluded that an elevation in neural tube defects risk due to CC cannot be ruled out based on a summary prevalence ratio of 1.08, with 95%CI of 0.76-1.51 [103]. These conclusions are in line with the 81% increased risk of neural tube defect associated with CC used alone compared to natural conception, find in our meta-analysis. Another review concluded a weak association between the use of CC and neural tube defects [104] based on non-pooled three studies with different control groups. Our finding does not suggest an association between CC use and urogenital malformations. However, a positive association cannot be completely ruled out as only two studies are included in this group. A review suggests a possible slightly higher risk of

severe hypospadias associated with CC use [104]. In fact, the chemical structure of CC is similar to diethylstilbestrol (DES) [104]. An increased risk of hypospadias in the sons of women exposed to DES in utero was reported [6]. The CC has a half-life of about five days, but its metabolites have been found in blood samples on day 22 of the menstrual cycle and in faeces up to six weeks after administration [105]. Even those elements, it remains unclear if the potentially increased risk of neural tube defects is explained by the subfertility itself, the CC use or both. In the absence of evidence in this regard, the teratogenicity of the CC is far from being established.

We reported a similar trend and magnitude of an increased risk of some types of MCM (e.g. urogenital malformations, musculoskeletal malformations, and major malformations of the nervous system) between OS used alone and IUI. These findings suggest that the observed outcomes following IUI use could be potentially explained by the OS use with IUI. However, IUI is prescribed for male-related subfertility problems with or without female subfertility issues. The OS and ovarian induction are prescribed for anovulatory women and women with unexplained infertility without male-related-subfertility problems. The parent's subfertility history of infants conceived following OS alone and those conceived following IUI with OS is then different. When studying the risk of MCM, a particular attention should then be paid to the differences in the indication and to the role could be played by the subfertility itself. Also, in the absence of a clear biological explanation of these findings, the results should be interpreted with caution.

### *Strengths and Weaknesses*

To our knowledge this is the most comprehensive and updated meta-analysis on OS use alone and IUI use with or without OS and the risk of multiple pregnancy and different types of MCM. Our review included data on the risk of multiple pregnancy associated with different OS protocols compared to two different comparison groups: the natural conception and the conception following CC use alone. In addition, it included data on the risk of different types of MCM following CC use. Subgroup analysis, according to the comparator group, the study design, the adjustment for confounders and excluding multiple pregnancies, were also presented. The robustness of our results was investigated in a sensitivity analysis. Our main results were robust when the analyses were restricted to adjusted estimates and after exclusion of outliers, except for the risk of multiple pregnancy and congenital anomalies of digestive system associated with IUI use.

Strengths of this meta-analysis include the exhaustive searches of the literature, with explicit a priori search strategies and inclusion/exclusion criteria. Even if the grey literature was not specifically searched for this review, efforts were made to collect data unpublished in full paper and authors were contacted for additional information. An adjusted estimate for publication bias was calculated when a potential publication bias was detected. This meta-analysis explicitly addresses the magnitude of the multiple pregnancy and MCM risks associated with less invasive fertility treatments. The results allow a better understand, framing of these interventions, and planning to reduce the risk of multiple pregnancy and MCM. Several subgroup and sensitivity analysis were performed. This provides a comprehensive view of the current state of the literature on less invasive fertility treatments and pinpoints several relevant items for futures studies. In this direction, we pointed out the heterogeneity of the OS protocols and fertility agents that can be used according to the fertility problem and the response to the

OS. This complicates the synthesis of the results, however, represents the real practice. The evidence drawn from this meta-analysis was limited by the small number of studies in certain subgroup analyses. This highlights the need of more studies on the risk of cleft lip with or without palate, the risk of major cardiovascular malformations, congenital malformations of the respiratory system, and the digestive system in relation to OS and CC used alone. Certain studies do not separate clearly the OS use alone and the IUI procedures because of the data coding system. A systematic data collection for OS and IUI use, with clear coding system, is essential to better quantify and document the use of these treatments. The OS dosage was not explored in this review given the lack of this information in many of the included studies. The OS dosage used depends on the underlying fertility problem, the patient previous response to OS, and certain of patient characteristics, such as the age [106]. The differences in the risks according to the OS dosage need to be investigated. Prioritization of treatment with a lower risk of multiple pregnancy and MCM may be recommended.

Effect size estimates on the risk of multiple pregnancies obtained from cohort studies were relatively higher compared to those derived from RCTs and case-control studies. Then the heterogeneity could be, in part, explained by the difference in study design or the methodology of the included studies. However, most of the included studies on multiple pregnancies were cohort studies and conclusions could not be drawn for other study designs. Moreover, CIs of effect size estimates derived from each study design sub-analysis overlap overall. Included RCTs had treatments efficiency (pregnancy rates) as a primary outcome and were not designed to evaluate the risk of multiple pregnancy or MCM. In this regard, multiple pregnancies are less worrying than other pregnancy outcomes, because they are usually visible in early pregnancy and relatively easy to detect. Specific MCM need more expertise and longer follow up, which

could lead to the outcome non differential misclassification. Observational studies were designed to assess the risk of adverse neonatal outcomes following the use of OS with or without IUI which minimize the risk of misclassification bias. The quality of both study designs was evaluated. Most of the included RCTs had an unclear risk of bias and the majority of observational studies had an acceptable methodological quality. The limited number of studies per studied outcome did not allow a sensitivity analysis according to the quality of studies. Moreover, the Newcastle-Ottawa scale scoring system for non-randomized studies was criticized [107].

The potential modifying effect of the type of birth (singleton/ multiple), in the question of ART use and the risk of MCM, has been discussed in the literature because multiple births are known to be independently associated with both ART and MCM [63, 108, 109]. It has been raised that ART use increase the risk of MCM among singletons [84] and multiple births [67, 70]. However, the risk of MCM associated with ART use seems to be higher among multiple pregnancies than singletons [110, 111]. This could suggest that the risk of MCM following the OS used alone or with IUI could also differ according to the type of birth. Tararbit et al concluded that most (81%) of the association of tertatology of Fallot (TOF) with inductors of ovulation was a direct effect, and 19% was due to its association with multiple pregnancy (mediated by multiple pregnancies) [112]. Two of the included studies were conducted in twin [113] and high order pregnancy cohorts [88] and three in singletons cohort only [72, 83, 84]. Sagot et al. assessed the risk of MCM in a singleton and twins' cohort separately [70]. Given the small number of studies having reported results on singletons or multiple pregnancy, additional analyses according to type of birth was not performed. The potential modifying and



the indirect effect of multiple pregnancies in the association of OS and IUI use with the different types of MCM should be confirmed.

The association between parental subfertility and MCM is unclear [102, 114]. A number of studies in the literature suggest that subfertility itself, regardless of the treatment used, was associated with an increased risk of adverse pregnancy outcomes [84, 115-118], and some other not [7, 69, 94]. It has been raised that parental fertility-related issues play a role in the etiology of anorectal malformations [119]. The study of Jaques et al. [118] concluded a weak evidence of an increased risk of congenital malformations in singletons pregnancies of subfertile women, conceived without ART or IUI, compared with non-subfertile controls. However, Zhu et al. concluded a higher prevalence of congenital malformations among singletons born of infertile couples who conceived naturally as compared with singletons born of fertile couples (hazard ratios 1.20 (95% CI 1.07 to 1.35) [84]. They also raised a potential role played by the hormonal treatment for infertility in the occurrence of malformations [84]. In fact, available data does not allow isolating the effect of the subfertility itself from the effect of the OS. In this direction, RCTs including only subfertile patients will adjust for the underlying fertility problem by design, as both groups have the similar indication. Among 19 observational studies on the risk of MCM with adjustment for potential confounders, three studies took into account the potential effect of sub-fertility on the risk of MCM. In these studies, the used definition of subfertility included: whether follicular cysts of the ovary were present [66], time to pregnancy (TTP) > 6 months [73], and time to pregnancy > 12 months [84]. The results of Kallen's et al. study [49] on the risk of any congenital malformation (excluded from this meta-analysis) showed a decrease of the OR from 1.21 to 1.07 when stratified for the TTP (the number of years of involuntary childlessness). The TTP remain the most used indicator of subfertility given the

diversity of fertility problems. However, it does not inform on the severity of the infertility, which differ between women who conceived through the different MAR modalities. The outcome comparisons between two OS protocols or OS alone and IUI use with or without OS, reduce the impact of indication bias, as both compared groups had fertility problems. However, it responds to a different question. The risk of MCM associated with OS used with or without IUI, independently of the impact of the underlying fertility problem, needs to be confirmed.

A recall bias could occur when mothers of infants with MCM remember better their exposures than mothers of infants without any MCM. The use of a comparison group with other congenital malformations limits the occurrence of the recall bias. A number of included studies used other congenital malformations as a comparison group to study the risk of neural tube defects [72, 78, 79, 92, 93], hypospadias [71, 80], craniostenosis [87], and congenital heart defects [82] following OS used alone (Fig.S4; Fig.S5, in Supplement 4). The derived results were inconclusive mainly because of the limited number of studies.

### **5.3.6 Conclusion**

In summary, the results of this meta-analysis suggest that the use of OS alone was associated with an increased risk of multiple pregnancy, major musculoskeletal malformations, and major malformations of the nervous system. The use of IUI with or without OS alone was associated with an increased risk of multiple pregnancy, major musculoskeletal malformations, and major urogenital malformations. No evidence of an increased risk was found for the other types of congenital malformations mainly because of the limited number of studies that have reported data on these outcomes. A substantial heterogeneity of the OS protocols used and the lack of a measure for the severity of the underlying subfertility problems were major limits noted

in the included studies. More studies with standardized methodologies, in larger and better clinically defined population and exposure are needed. A correlation between the OS dosage and the risk of MCMs, as well as comparisons between different ovarian stimulators in term of the risk of multiple pregnancies, can be investigated to establish the best OS options. Today, the contribution of OS used with or without IUI to multiple pregnancy rates is more a concern than the contribution of ART. Despite that multiple pregnancies associated with OS and IUI may not be entirely preventable, intense monitoring of women receiving OS alone is recommended. A national register for ovarian stimulators and IUI is essential to quantify the use of these treatments and document the associated risks. More studies sibling the risk of specific MCM could be useful to understand the biological mechanism behind the increased risks.

## **List of abbreviations**

MCM = Major Congenital Malformations

NTD = Neural Tube Defect

MAR = Medically Assisted Reproduction

OS = Ovarian Stimulation

IUI = Intrauterine Insemination

ART = Assisted Reproductive Technologies

IVF = In-vitro Fertilization

IVM = In-vitro Maturation

ICSI = Intracytoplasmic Sperm Injection

GIFT = Gamete Intrafallopian Transfer

ZIFT = Zygote Intrafallopian Transfer

AH = Assisted Hatching

CC = Clomiphene Citrate

NC = Natural Conception

FSH = Follicle-Stimulating Hormone

rFSH = recombinant FSH

uFSH = urinary FSH

hMG = human Menopausal Gonadotropin;

hCG = human Chorionic Gonadotropin

GnRH = Gonadotropin-Releasing Hormone.

INN = Nonproprietary Name

WHO = The World Health Organizat

ICD-9 = International Classification of Diseases, ninth revision

ICD-10 = International Classification of Diseases, tenth revision

OR = Odd Ratio

RR = Risk Ratio

TTP = Time To Pregnancy

BMI = Body Mass Index

CI = Confidence Interval

### **Conflict of interest**

FB is the Director of OVO Fertility clinic. Other authors have no potential conflicts of interest to disclose.

### **Acknowledgments**

A.B is the holder of the ‘Fonds de recherche du Québec- Santé (FRQ-S)’ research chair on Medication and Pregnancy; J.M.T is a James McGill Professor of McGill University; W.F is the principal investigator of the Canada Research Chair on perinatal epidemiology at the University of Montreal.

### **Funding source**

This study was supported by the Canadian Institutes of Health Research (CIHR). The funding source had no role in the design, analysis, interpretation, and drafting of the manuscript.

### **Author’s contributions**

The work presented here was carried out in collaboration between all authors. A.B, S.C, W.F, F.B, P.M, L.B and J.M.T defined the research theme. A.B obtained funding and ethics approval; A.B designed the research protocol; S.C did the literature review. S.C and F.T.M extracted the data. A.B, S.C, O.S, P.M, L.B, T.B, F.K and F.S; S.C analyzed the data. All authors interpreted the results and wrote the paper. Finally, all authors have contributed to, seen and approved the manuscript.

### **Ethics committee approvals**

**This study was approved by the CHU Ste-Justine’s Ethic’s Committee.**

### **Preliminary results**

Preliminary results have been presented in annual meetings of the Canadian National Perinatal Research, the annual meeting of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research [1], the annual meeting of the Teratology Society, annual meeting of the International Society for Pharmacoepidemiology [2], the Canadian Association of Population Therapeutics Conference [3].

### **Supplementary material**

Supplementary material is available on the publisher's website along with the published article.

### 5.3.7 References

- [1] Chaabane S, Blais L, Fraser W, et al. Ovarian stimulation use, including clomiphene citrate, and intrauterine insemination use and the risk of multiplicity and major congenital malformations: A meta-analysis. *Value Health* 2014; 17(3): A154.
- [2] Chaabane S, Blais L, William F, et al. Abstract: Meta-analysis of the use of assisted reproductive technologies and the risk of multiple birth and major congenital malformations. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2013; 22(s1): 1-521.
- [3] Chaabane S, Blais L, Fraser W, et al. Abstract: Meta-analysis of the use of assisted reproductive technologies and the risk of multiple birth and major congenital malformations. *J Popul Ther Clin Pharmacol* 2014; 21(1) (e114-e152).
- [4] Pfeifer S, Fritz M, McClure D, et al. Multiple gestation associated with infertility therapy: an American Society for Reproductive Medicine Practice Committee opinion. *Fertil Steril* 2012; 97(4): 825-34.
- [5] Fauser BCJM, Devroey P, Macklon NS. Multiple birth resulting from ovarian stimulation for subfertility treatment. *Lancet* 2005; 365(9473): 1807-16.
- [6] Klip H, Verloop J, van Gool JD, Koster ME, Burger CW, van Leeuwen FE. Hypospadias in sons of women exposed to diethylstilbestrol in utero: a cohort study. *Lancet* 2002; 359(9312): 1102-7.
- [7] Cuckle H, Wald N. Ovulation induction and neural tube defects. *Lancet* 1989; 2(8674): 1281.
- [8] Biljan MM, Hemmings R, Brassard N. The outcome of 150 babies following the treatment with letrozole or letrozole and gonadotropins. *Fertil Steril* 2005; 84(Suppl 1) (S95).
- [9] Wilkins-Haug LMP. Assisted reproductive technology, congenital malformations, and epigenetic disease. *Clin Obstet Gynecol* 2008;51(1): 96-105.
- [10] Kulkarni AD, Jamieson DJ, Jones HW, et al. Fertility treatments and multiple births in the United States. *N Engl J Med* 2013; 369(23): 2218-25.
- [11] Blondel B, Kaminski M. Trends in the occurrence, determinants, and consequences of multiple births. *Semin Perinatol* 2002; 26.
- [12] Chambers GM, Hoang V, Lee E, et al. Hospital costs of multiple birth and singleton-birth children during the first 5 years of life and the role of assisted reproductive technology. *JAMA Pediatrics* 2014; 168(11): 1045-53.
- [13] McKeown T, Record RG. Observations on foetal growth in multiple pregnancy in man. *J Endocrinol* 1952; 8(4): 386-401.
- [14] Blondel B, Kogan MD, Alexander GR, et al. The impact of the increasing number of multiple births on the rates of preterm birth and low birthweight: an international study. *Am J Public Health* 2002; 92(8): 1323-30.
- [15] Mastroiacovo P, Castilla EE, Arpino C, et al. Congenital malformations in twins: an international study. *Am J Med Genet* 1999; 83(2): 117-24.
- [16] Public Health Agency of Canada. Canadian Perinatal Health Report, 2008. Ottawa ed2008.

- [17] Janvier A, Spelke B, Barrington KJ. The epidemic of multiple gestations and neonatal intensive care unit use: the cost of irresponsibility. *J Pediatr* 2011; 159(3): 409-13.
- [18] Gleicher N, Oleske DM, Tur-Kaspa I, Vidali A, Karande V. Reducing the risk of high-order multiple pregnancy after ovarian stimulation with gonadotropins. *N Engl J Med* 2000; 343(1): 2-7.
- [19] Hansen M, Kurinczuk JJ, Milne E, de Klerk N, Bower C. Assisted reproductive technology and birth defects: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2013; 19(4): 330-53.
- [20] Rimm A, Katayama A, Katayama KP. A meta-analysis of the impact of IVF and ICSI on major malformations after adjusting for the effect of subfertility. *J Assist Reprod Genet* 2011; 28(8): 699-705.
- [21] Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ : British Med J* 2009; 339: b2700.
- [22] Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2011; 343.
- [23] Savović J, Jones HE, Altman DG, et al. Influence of reported study design characteristics on intervention effect estimates from randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 2012; 157(6): 429-38.
- [24] Wells GA, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, P.T. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality if nonrandomized studies in meta-analyses. 2010; Available from: [http://www.ohri.ca/programs/clinical\\_epidemiology/oxford.asp](http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp).
- [25] Higgins JPT, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a metaanalysis. *Stat Med* 2002; 21(11): 1539-58.
- [26] Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*: John Wiley & Sons, Ltd; 2008. p. 243-96.
- [27] Bax L, Ikeda N, Fukui N, Yaju Y, Tsuruta H, Moons KGM. More than numbers: The power of graphs in meta-analysis. *Am J Epidemiol* 2009; 169(2): 249-55.
- [28] Muanda FT, Chaabane S, Boukhris T, et al. Antimalarial drugs for preventing malaria during pregnancy and the risk of low birth weight: a systematic review and meta-analysis of randomized and quasi-randomized trials. *BMC Med* 2015; 13(1): 1-14.
- [29] Sterne JAC, Egger M, Moher D. Addressing reporting biases. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*: John Wiley & Sons, Ltd; 2008. p. 297-333.
- [30] Viera AJ. Odds ratios and risk ratios: what's the difference and why does it matter? *South Med J* 2008; 101(7): 730-4. [31] Borenstein M, Hedges LV, Higgins JPT, Rothstein HR. Fixedeffect versus random-effects models. *Introduction to meta-analysis*: John Wiley & Sons, Ltd; 2009. p. 77-86.



- [32] Goverde AJ, McDonnell J, Vermeiden JPW, Schats R, Rutten FFH, Schoemaker J. Intrauterine insemination or in-vitro fertilisation in idiopathic subfertility and male subfertility: a randomised trial and cost-effectiveness analysis. *The Lancet* 2000; 355(9197): 13-8.
- [33] Legro RS, Barnhart HX, Schlaff WD, et al. Cooperative multicenter reproductive medicine N. Clomiphene, metformin, or both for infertility in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 2007; 356(6): 551-66.
- [34] Bellver J, Labarta E, Bosch E, et al. GnRH agonist administration at the time of implantation does not improve pregnancy outcome in intrauterine insemination cycles: a randomized controlled trial. *Fertil Steril* 2010; 94(3): 1065-71.
- [35] Dankert T, Kremer JAM, Cohlen BJ, et al. A randomized clinical trial of clomiphene citrate versus low dose recombinant FSH for ovarian hyperstimulation in intrauterine insemination cycles for unexplained and male subfertility. *Hum Reprod* 2007; 22(3): 792-7.
- [36] Palomba S, Falbo A, Orio F, et al. A randomized controlled trial evaluating metformin pre-treatment and co-administration in non-obese insulin-resistant women with polycystic ovary syndrome treated with controlled ovarian stimulation plus timed intercourse or intrauterine insemination. *Human reproduction (Oxford, England)* 2005; 20(10): 2879-86.
- [37] Steures P, van der Steeg JW, Hompes PG, et al. Collaborative effort on the clinical evaluation in reproductive M. Intrauterine insemination with controlled ovarian hyperstimulation versus expectant management for couples with unexplained subfertility and an intermediate prognosis: a randomised clinical trial. *Lancet* 2006; 368(9531): 216-21.
- [38] Steward RG, Gill I, Williams DB, Witz CA, Griffith J, Haddad GF. Cetrorelix lowers premature luteinization rate in gonadotropin ovulation induction-intrauterine insemination cycles: a randomized controlled clinical trial. *Fertil Steril* 2011; 95(1): 434-6.
- [39] Badawy A, Shokeir T, Allam AF, Abdelhady H. Pregnancy outcome after ovulation induction with aromatase inhibitors or clomiphene citrate in unexplained infertility. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2009; 88(2): 187-91.
- [40] Bhattacharya S, Harrild K, Mollison J, et al. Clomifene citrate or unstimulated intrauterine insemination compared with expectant management for unexplained infertility: pragmatic randomised controlled trial. *BMJ* 2008; 337.
- [41] Czeizel AE, Metneki J, Dudas I. The higher rate of multiple births after periconceptional multivitamin supplementation: an analysis of causes. *Acta Genet Med Gemellol (Roma)* 1994; 43(3-4): 175-84.
- [42] Demirel A, Gurgan T. Comparison of different gonadotrophin preparations in intrauterine insemination cycles for the treatment of unexplained infertility: a prospective, randomized study. *Hum Reprod* 2007; 22(1):97-100.
- [43] Gerli S, Casini ML, Unfer V, Costabile L, Mignosa M, Di Renzo GC. Ovulation induction with urinary FSH or recombinant FSH in polycystic ovary syndrome patients: A prospective randomized analysis of cost-effectiveness. *Reproductive Biomedicine Online* 2004; 9(5):494-9.
- [44] Gomez-Palomares JL, Acevedo-Martin B, Chavez M, Manzanares MA, Ricciarelli E, Hernandez ER. Multifollicular recruitment in combination with gonadotropin-releasing

hormone antagonist increased pregnancy rates in intrauterine insemination cycles. *Fertil Steril* 2008; 89(3): 620-4.

[45] Goverde AJ, Lambalk CB, McDonnell J, Schats R, Homburg R, Vermeiden JP. Further considerations on natural or mild hyperstimulation cycles for intrauterine insemination treatment: effects on pregnancy and multiple pregnancy rates. *Human reproduction (Oxford, England)* 2005; 20(11): 3141-6.

[46] Sakhel K, Khedr M, Schwark S, Ashraf M, Fakhri MH, Abuzeid M. Comparison of urinary and recombinant human chorionic gonadotropin during ovulation induction in intrauterine insemination cycles: a prospective randomized clinical trial. *Fertil Steril* 2007; 87(6): 1357-62.

[47] Yilmaz B, Kelekci S, Savan K, Oral H, Mollamahmutoglu L. Addition of human chorionic gonadotropin to clomiphene citrate ovulation induction therapy does not improve pregnancy outcomes and luteal function. *Fertil Steril* 2006; 85(3): 783-6.

[48] Zikopoulos K, West CP, Thong PW, Kacser EM, Morrison J, Wu FC. Homologous intrauterine insemination has no advantage over timed natural intercourse when used in combination with ovulation induction for the treatment of unexplained infertility. *Hum Reprod* 1993; 8(4): 563-7.

[49] Kallen B, Olausson PO, Nygren KG. Neonatal outcome in pregnancies from ovarian stimulation. *Obstet Gynecol* 2002; 100(3): 414-9.

[50] Lynch A, McDuffie R, Murphy J, Faber K, Leff M, Orleans M. Assisted reproductive interventions and multiple birth. *Obstet Gynecol* 2001; 97(2): 195-200.

[51] Chaabane S, Sheehy O, Monnier P, et al. Association between ovarian stimulators with or without intrauterine insemination and assisted reproductive technologies on multiple births. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 213(4): 511.e1-e14.

[52] Forman R, Gill S, Moretti M, Tulandi T, Koren G, Casper R. Fetal safety of letrozole and clomiphene citrate for ovulation induction. *Journal of Obstetrics & Gynaecology Canada: JOGC* 2007; 29(8):668-71.

[53] Marchand E, Poncelet C, Carbillon L, Pharisien I, Tigaizin A, Chanelles O. Is there more complications with pregnancies from the assisted reproductive technology than spontaneous pregnancies? A retrospective study over 6 years. [French] Les grossesses issues de l'assistance medicale a la procreation se compliquent-elles plus que les grossesses spontanees? Etude retrospective sur six ans. *Journal de Gynecologie Obstetrique et Biologie de la Reproduction* 2011; 40(6): 522-8.

[54] Mitwally MF, Biljan MM, Casper RF. Pregnancy outcome after the use of an aromatase inhibitor for ovarian stimulation. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192(2): 381-6.

[55] Olson CK, Keppler-Noreuil KM, Romitti PA, et al. In vitro fertilization is associated with an increase in major birth defects. *Fertil Steril* 2005; 84(5): 1308-15.

[56] Schachter M, Raziel A, Friedler S, Strassburger D, Bern O, Ron-El R. Monozygotic twinning after assisted reproductive techniques: A phenomenon independent of micromanipulation. *Hum Reprod* 2001; 16(6): 1264-9.

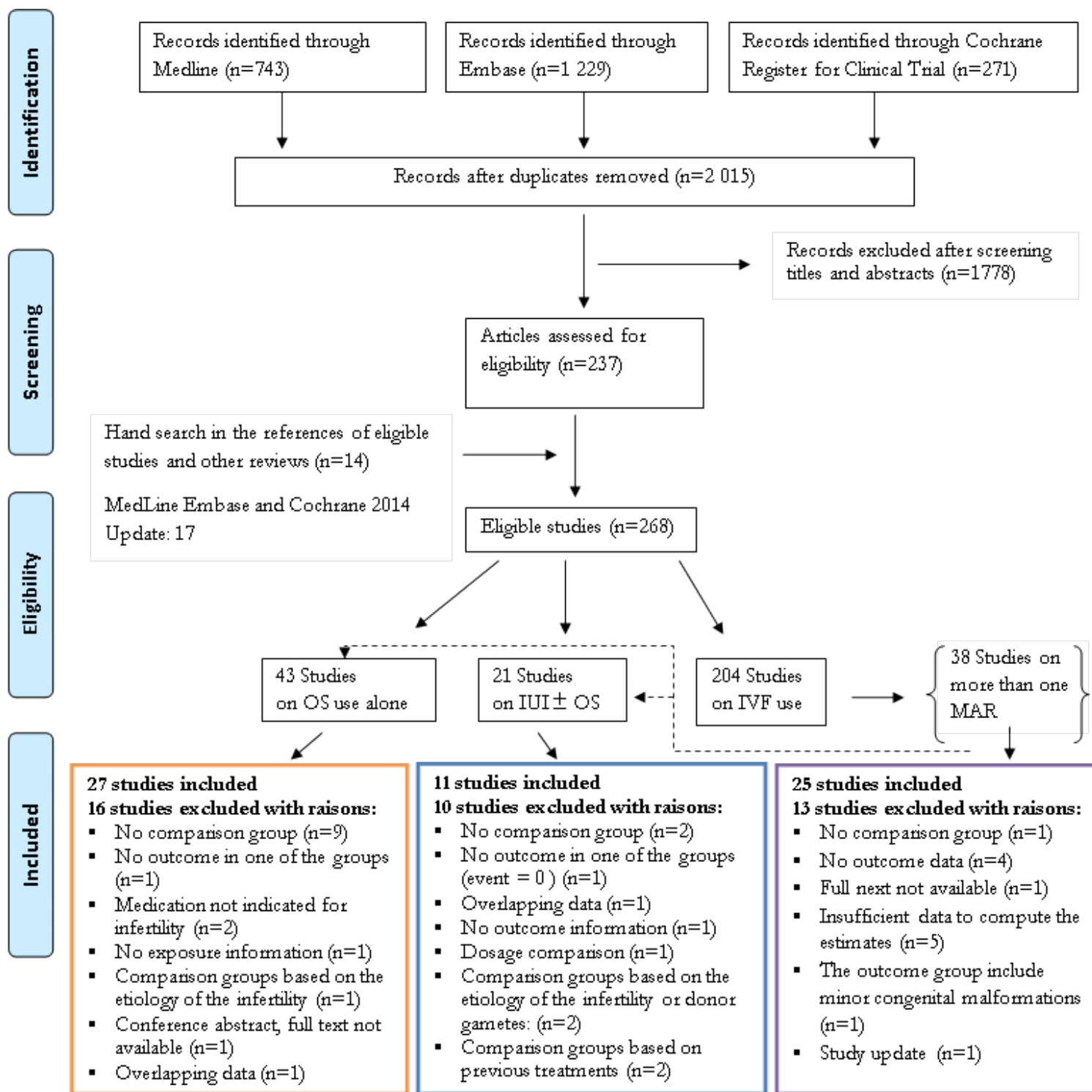
- [57] Shibahara H, Kikuchi K, Hirano Y, Suzuki T, Takamizawa S, Suzuki M. Increase of multiple pregnancies caused by ovulation induction with gonadotropin in combination with metformin in infertile women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2007;87(6): 1487-90.
- [58] Tulandi T, Martin J, Al-Fadhli R, et al. Congenital malformations among 911 newborns conceived after infertility treatment with letrozole or clomiphene citrate. *Fertil Steril* 2006; 85(6): 1761-5.
- [59] Zhu JL, Basso O, Obel C, Christensen K, Olsen J. Infertility, infertility treatment and twinning: The Danish National Birth Cohort. *Hum Reprod* 2007; 22(4): 1086-90.
- [60] Blumenfeld Z, Lang N, Amit A, Kahana L, Yoffe N. Native gonadotropin releasing hormone for triggering follicular maturation in polycystic ovary syndrome patients undergoing human menopausal gonadotropin ovulation induction. *Fertil Steril* 1994; 62(3):456-60.
- [61] Gerardin P, Boumahni B, Choker G, et al. Twin pregnancies in southern Reunion Island: A three-year cross-sectional study of risk factors and complications. [French] Grossesses gemellaires dans le sud de l'île de la Reunion: Etude transversale sur 3 ans des facteurs de risque et des complications. *Journal de Gynecologie Obstetrique et Biologie de la Reproduction* 2006; 35(8): 804-12.
- [62] Poon WB, Lian WB. Perinatal outcomes of intrauterine insemination/ clomiphene pregnancies represent an intermediate risk group compared with in vitro fertilisation/intracytoplasmic sperm injection and naturally conceived pregnancies. *J Paediatr Child Health* 2013; 49(9): 733-40.
- [63] Reefhuis J, Honein MA, Schieve LA, Rasmussen SA, National Birth Defects Prevention S. Use of clomiphene citrate and birth defects, National Birth Defects Prevention Study, 1997-2005. *Hum Reprod* 2011; 26(2): 451-7.
- [64] Sanam M. Evaluation of spontaneous abortion and multiple gestation rates in patients undergoing ovulation induction and intrauterine insemination. *J Bahrain Med Soc* 2008; 20(1): 31-4.
- [65] Seki K, Seki M, Kato K. Outcome of pregnancy and follow-up of children conceived by ovulation induction. *Asia Oceania J Obstet Gynaecol* 1983; 9(1): 59-69.
- [66] Bánhidly F, Ács N, Czeizel AE. Ovarian cysts, clomiphene therapy, and the risk of neural tube defects. *Int J Gynecol Obstetr* 2008; 100(1): 86-8.
- [67] Davies MJ, Moore VM, Willson KJ, et al. Reproductive technologies and the risk of birth defects. *N Engl J Med* 2012; 366(19): 1803-13.
- [68] Gutarra-Vilchez R, Santamarina-Rubio E, Salvador J, Borrell A. Birth defects in medically assisted reproduction pregnancies in the city of Barcelona. *Prenat Diagn* 2014; 34(4): 327-34.
- [69] Mills JL, Simpson JL, Rhoads GG, Graubard BI, Hoffman H, Conley MR, Lassman M, Cunningham G. Risk of neural tube defects in relation to maternal fertility and fertility drug use. *Lancet* 1990; 336(8707): 103-4.

- [70] Sagot P, Bechoua S, Ferdynus C, et al. Similarly increased congenital anomaly rates after intrauterine insemination and IVF technologies: a retrospective cohort study. *Hum Reprod* 2012; 27(3): 902-9.
- [71] Sorensen HT, Pedersen L, Skriver MV, Norgaard M, Norgard B, Hatch EE. Use of clomifene during early pregnancy and risk of hypospadias: Population based case-control study. *Br Med J* 2005;330(7483): 126-7.
- [72] Wu YW, Croen LA, Henning L, Najjar DV, Schembri M, Croughan MS. Potential association between infertility and spinal neural tube defects in offspring. *Birth Defects Research Part A -Clinical and Molecular Teratology* 2006; 76(10): 718-22.
- [73] Chaabane S, Sheehy O, Monnier P, et al. Medically Assisted Reproduction (MAR), including ovulation stimulators, and the risk of major congenital malformations: the AtRISK Study. Annual Conference of The Canadian Association for Population Therapeutics CAPT 2014.
- [74] Damgaard IN, Jensen TK, Petersen JH, et al. Risk factors for congenital cryptorchidism in a prospective birth cohort study. *PLoS One* 2008; 3(8).
- [75] El-Chaar D, Yang Q, Gao J, et al. Risk of birth defects increased in pregnancies conceived by assisted human reproduction. *Fertil Steril* 2009; 92(5): 1557-61.
- [76] Kelley-Quon LI, Tseng C-H, Janzen C, Shew SB. Congenital malformations associated with assisted reproductive technology: A California statewide analysis. *J Pediatr Surg* 2013; 48(6): 1218-24.
- [77] Kuwata T, Matsubara S, Ohkuchi A, et al. The risk of birth defects in dichorionic twins conceived by assisted reproductive technology. *Twin Res* 2004; 7(3): 223-7.
- [78] Lammer EJ. Clomiphene-induced ovulation and the risk of neural tube defects. *Reprod Toxicol* 1995; 9(5): 491-3.
- [79] Medveczky E, Puho E, Czeizel EA. The use of drugs in mothers of offspring with neural-tube defects. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2004; 13(7): 443-55.
- [80] Meijer WM, de Jong-Van den Berg LTW, van den Berg MD, Verheij JBG, de Walle HEK. Clomiphene and hypospadias on a detailed level: Signal or chance? *Birth Defects Research Part A: Clinic Molec Teratol* 2006; 76(4): 249-52.
- [81] Murphy MFG, Neale RE, Hey K, et al. Pregnancy outcome among twins conceived after subfertility treatment compared with natural twins: A population-based study. *Twin Res Human Genet* 2006; 9(2): 279-84.
- [82] Tararbit K, Lelong N, Thieulin A-C, et al. Group oBotES. The risk for four specific congenital heart defects associated with assisted reproductive techniques: a population-based evaluation. *Hum Reprod* 2013; 28(2): 367-74.
- [83] Wang JX, Norman RJ, Kristiansson P. The effect of various infertility treatments on the risk of preterm birth. *Hum Reprod* 2002; 17(4): 945-9.
- [84] Zhu JL, Basso O, Obel C, Bille C, Olsen J. Infertility, infertility treatment, and congenital malformations: Danish Nat Birth Coh [Reprint in *Ugeskr Laeger*. 2007 Mar 5; 169(10): 918-20; PMID: 17359737]. *BMJ* 2006; 333(7570):679.

- [85] Addor V, Santos-Eggimann B, Fawer CL, Paccaud F, Calame A. Impact of infertility treatments on the health of newborns. *Fertil Steril* 1998; 69(2): 210-5.
- [86] Conway DA, Patel SS, Liem J, et al. The risk of cytogenetic abnormalities in the late first trimester of pregnancies conceived through assisted reproduction. *Fertil Steril* 2011; 95(2): 503-6.
- [87] Kallen B, Robert-Gnansia E. Maternal drug use, fertility problems, and infant craniostenosis. *Cleft Palate Craniofac J* 2005; 42(6): 589-93.
- [88] Levene MI, Wild J, Steer P. Higher multiple births and the modern management of infertility in Britain. For the British Association of Perinatal Medicine. *Br J Obstet Gynaecol* 1992; 99(7): 607-13.
- [89] Massie JAM, Shahine LK, Milki AA, Westphal LM, Lathi RB. Ovarian stimulation and the risk of aneuploid conceptions. *Fertil Steril* 2011; 95(3):970-2.
- [90] Milunsky A, Derby LE, Jick H. Ovulation induction and neural tube defects. *Teratology* 1990; 42(5): 467.
- [91] Reefhuis J, Honein MA, Shaw GM, Romitti PA. Fertility treatments and craniosynostosis: California, Georgia, and Iowa, 1993-1997. *Pediatrics* 2003; 111(5 Part 2): 1163-6.
- [92] Werler MM, Louik C, Shapiro S, Mitchell AA. Ovulation induction and risk of neural tube defects. *Lancet* 1994; 344(8920): 445-6.
- [93] Whiteman D, Murphy M, Hey K, O'Donnell M, Goldacre M. Reproductive factors, subfertility, and risk of neural tube defects: a case-control study based on the Oxford Record Linkage Study Register. *Am J Epidemiol* 2000; 152(9): 823-8.
- [94] Shaw GM, Lammer EJ, Velie EM. Ovulation induction by clomiphene and neural tube defects. *Reprod Toxicol* 1995; 9(4): 399-400.
- [95] McClamrock HD, Jones HW, Jr., Adashi EY. Ovarian stimulation and intrauterine insemination at the quarter centennial: implications for the multiple births epidemic. *Fertil Steril* 2012; 97(4): 802-9.
- [96] Group TECW. Intrauterine insemination. *Hum Reprod Update* 2009; 15(3): 265-77.
- [97] From the Centers for Disease Control and Prevention. Contribution of assisted reproduction technology and ovulation-inducing drugs to triplet and higher-order multiple births-United States, 1980-1997. *JAMA* 2000; 284(3): 299-300.
- [98] Dickey RP. The relative contribution of assisted reproductive technologies and ovulation induction to multiple births in the United States 5 years after the Society for Assisted Reproductive Technology/American Society for Reproductive Medicine recommendation to limit the number of embryos transferred. *Fertil Steril* 2007; 88(6): 1554-61.
- [99] Reynolds MA, Schieve LA, Martin JA, Jeng G, Macaluso M. Trends in multiple births conceived using assisted reproductive technology, United States, 1997-2000. *Pediatrics* 2003; 111(5 Pt 2):1159-62.

- [100] Schieve LA, Devine O, Boyle CA, Petrini JR, Warner L. Estimation of the contribution of non-assisted reproductive technology ovulation stimulation fertility treatments to US singleton and multiple births. *Am J Epidemiol* 2009; 170(11): 1396-407.
- [101] Diamond MP, Legro RS, Coutifaris C, et al. Letrozole, Gonadotropin, or Clomiphene for Unexplained Infertility. *N Engl J Med* 2015; 373(13): 1230-40.
- [102] Farhi J, Fisch B. Risk of major congenital malformations associated with infertility and its treatment by extent of iatrogenic intervention. *Pediatr Endocrinol Rev* 2007; 4(4): 352-7.
- [103] Greenland S, Ackerman DL. Clomiphene citrate and neural tube defects: A pooled analysis of controlled epidemiologic studies and recommendations for future studies. *Fertil Steril* 1995; 64(5): 936-41.
- [104] Elizur SE, Tulandi T. Drugs in infertility and fetal safety. *Fertil Steril* 2008; 89(6): 1595-602.
- [105] Geier A, Lunenfeld B, Pariente C, Kotev-Emeth S, Shadmi A, Kokia E, Blankstein J. Estrogen receptor binding material in blood of patients after clomiphene citrate administration: determination by a radioreceptor assay. *Fertil Steril* 1987; 47(5): 778-84.
- [106] Tur R, Barri PN, Coroleu B, Buxaderas R, Martinez F, Balasch J. Risk factors for high-order multiple implantation after ovarian stimulation with gonadotrophins: evidence from a large series of 1878 consecutive pregnancies in a single centre. *Hum Reprod* 2001; 16(10): 2124-9.
- [107] Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in metaanalyses. *Eur J Epidemiol* 2010; 25(9): 603-5.
- [108] Tang Y, Ma C-x, Cui W, Chang V, Ariet M, Morse S, Resnick M, Roth J. The risk of birth defects in multiple births: A populationbased study. *Mater Child Health J* 2006; 10(1): 75-81.
- [109] Li S-J, Ford N, Meister K, Bodurtha J. Increased risk of birth defects among children from multiple births. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2003; 67(10): 879-85.
- [110] Ooki S. Birth defects in singleton versus multiple ART births in Japan (2004-2008). *J Pregnancy* 2011; 2011: 285706.
- [111] Heisey AS, Bell EM, Herdt-Losavio ML, Druschel C. Surveillance of congenital malformations in infants conceived through assisted reproductive technology or other fertility treatments. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2015; 103(2): 119-26.
- [112] Tararbit K, Lelong N, Houyel L, Bonnet D, Goffinet F, Khoshnood B. Assessing the role of multiple pregnancies in the association between tetralogy of Fallot and assisted reproductive techniques: a path-analysis approach. *Orphanet J Rare Dis* 2014; 9(1): 1-11.
- [113] Kuwata T, Matsubara S, Ohkuchi A, et al. The risk of birth defects in dichorionic twins conceived by assisted reproductive technology. *Twin Res* 2004; 7.
- [114] Lambert RD. Safety issues in assisted reproductive technology: Aetiology of health problems in singleton ART babies. *Hum Reprod* 2003; 18(10): 1987-91.

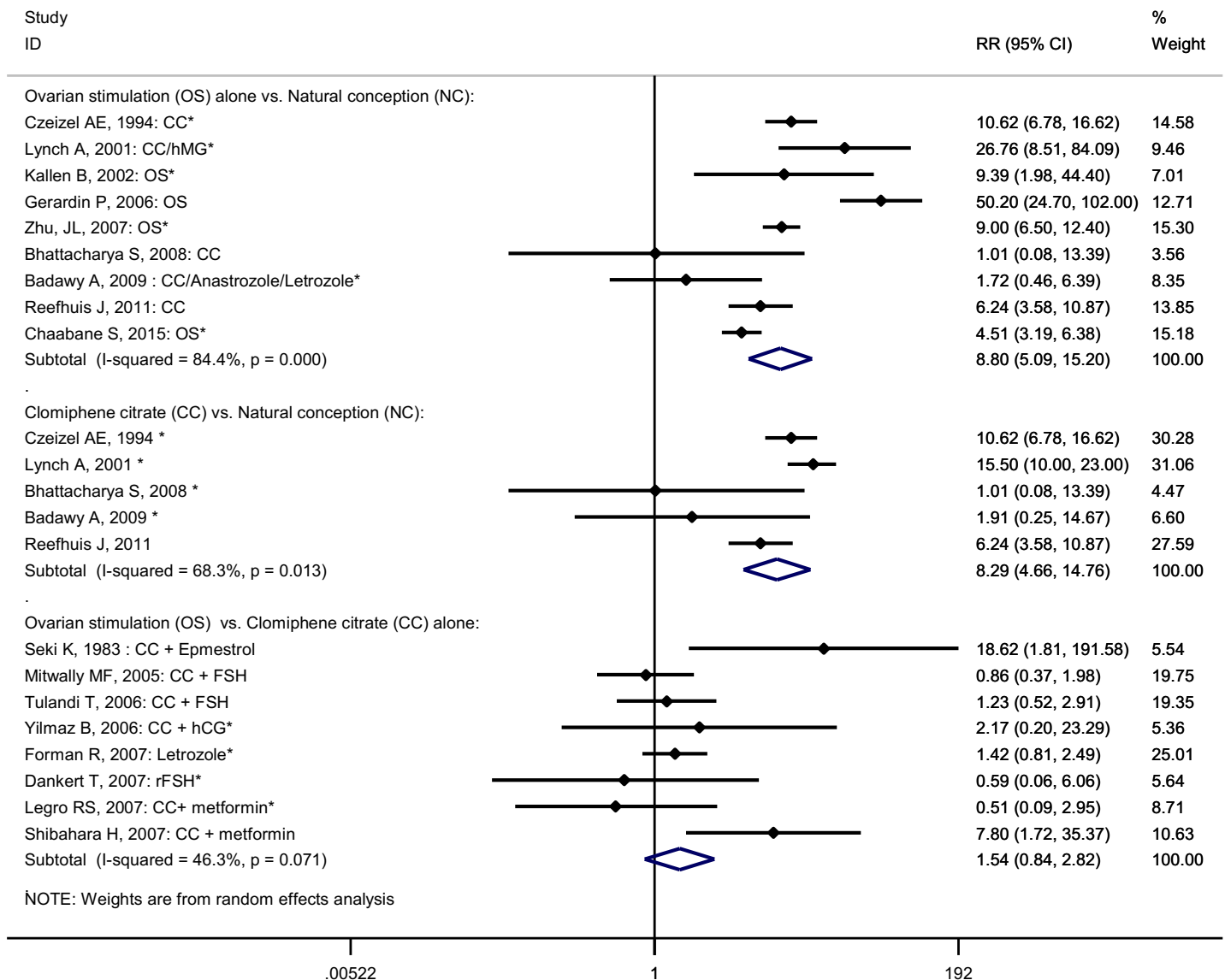
- [115] Thomson F, Shanbhag S, Templeton A, Bhattacharya S. Obstetric outcome in women with subfertility. *BJOG* 2005; 112(5): 632-7.
- [116] Romundstad LB, Romundstad PR, Sunde A, et al. Effects of technology or maternal factors on perinatal outcome after assisted fertilisation: a population-based cohort study. *The Lancet* 2008; 372(9640): 737-43.
- [117] Basso O, Baird DD. Infertility and preterm delivery, birthweight, and Caesarean section: a study within the Danish National Birth Cohort. *Hum Reprod* 2003; 18(11): 2478-84.
- [118] Jaques AM, Amor DJ, Baker HWG, et al. Adverse obstetric and perinatal outcomes in subfertile women conceiving without assisted reproductive technologies. *Fertil Steril* 2010; 94(7): 2674-9.
- [119] Wijers CH, van Rooij IA, Rassouli R, et al. Parental subfertility, fertility treatment, and the risk of congenital anorectal malformations. *Epidemiology* 2015; 26(2): 169-76.
- [120] Kurachi K, Aono T, Minagawa J, Miyake A. Congenital malformations of newborn infants after clomiphene-induced ovulation. *Fertil Steril* 1983; 40(2): 187-9.



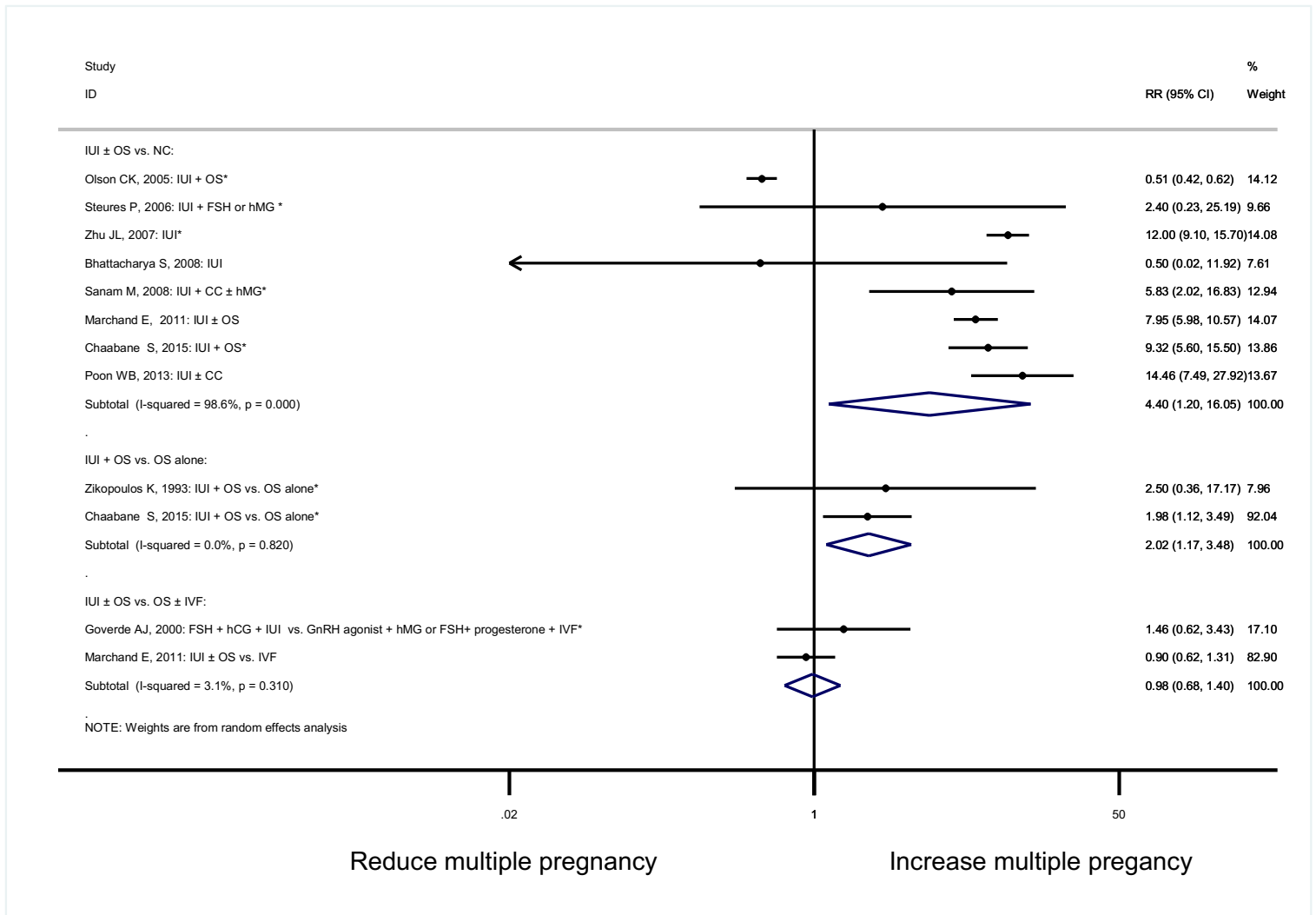
**Fig. (1).** Flow diagram of study selection in review of the effect of any medically assisted reproduction (MAR) on the risk of multiple birth and major congenital malformation. [Indexed from 1966 to December 10, 2014].

OS=ovarian stimulation. IUI=intrauterine insemination. IVF= *in-vitro* fertilization.

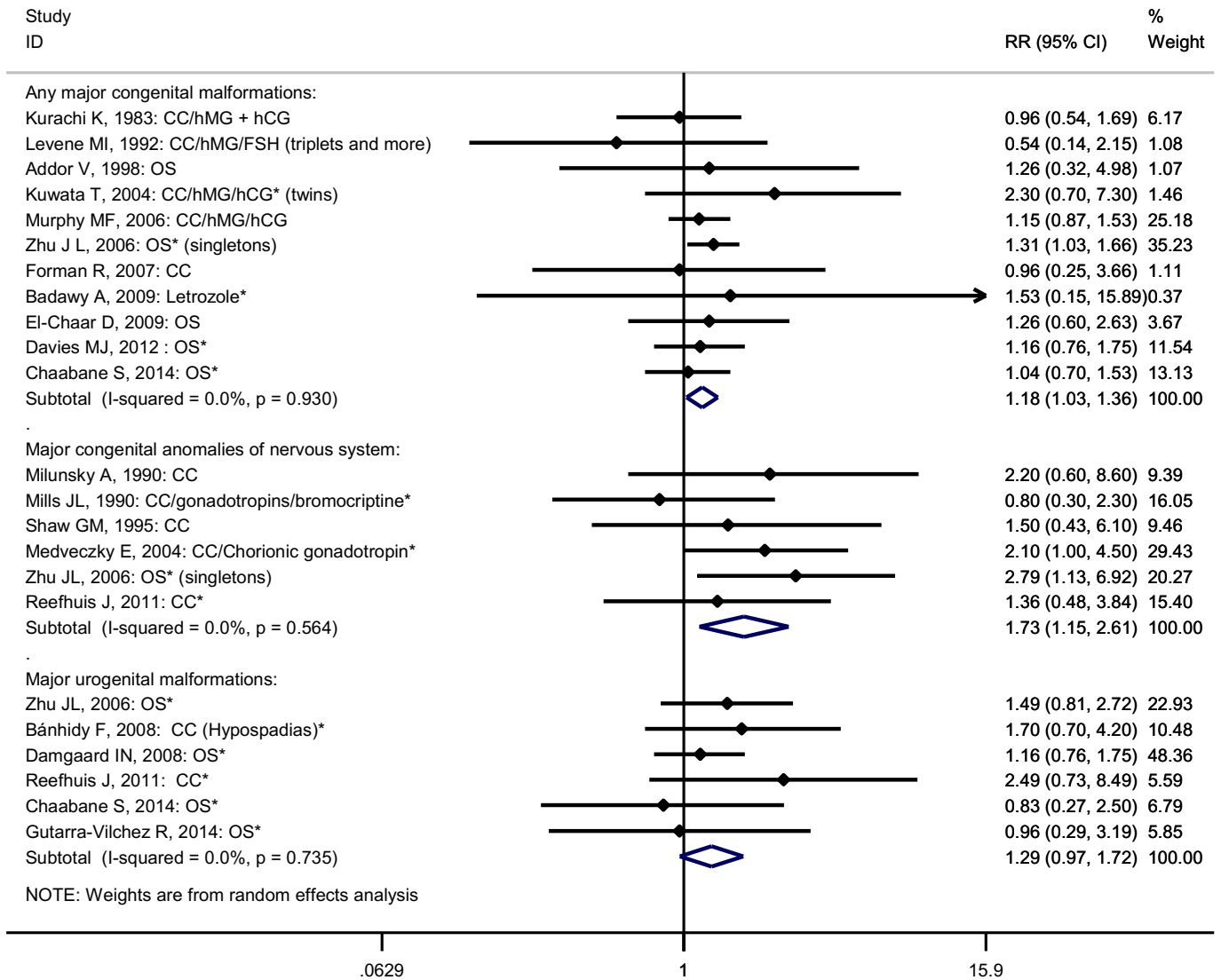




**Fig. (2).** Forest Plot of the risk of multiple pregnancy associated with the use of ovarian stimulation (OS) alone compared to natural conception (NC) or to clomiphene citrate (CC) used alone. \*Adjusted for potential confounders or randomisation. CC: clomiphene citrate. hMG: human Menopausal Gonadotropin



**Fig. (3).** Forest Plot of the risk of multiple pregnancy associated with the use of intrauterine insemination (IUI) use with or without ovarian stimulation (OS). \*Adjusted for potential confounders or randomisation. NC: natural conception. CC: clomiphene citrate. IVF: *in vitro* fertilization. FSH: Follicle-stimulating hormone; hMG: human menopausal gonadotropin; hCG: human Chorionic Gonadotropin; GnRH: Gonadotropin-releasing hormone.



**Fig. (4).** Forest plot of the risk of major congenital malformations associated with ovarian stimulation (OS) use alone compared to natural conception (NC). \*Adjusted for potential confounders or randomisation. CC: clomiphene citrate. FSH: Follicle-stimulating hormone; hMG: human menopausal gonadotropin; hCG: human chorionic gonadotropin.

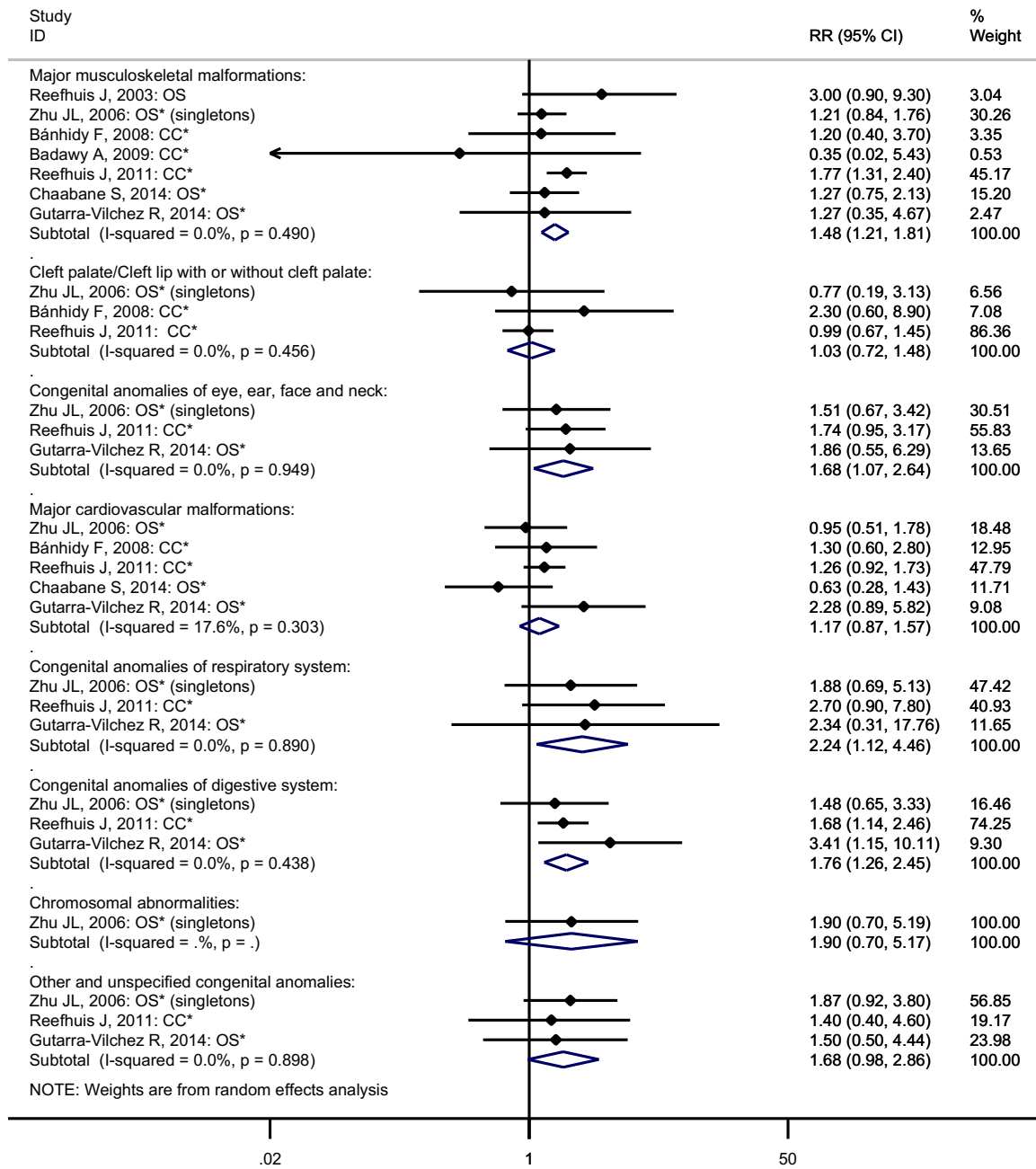
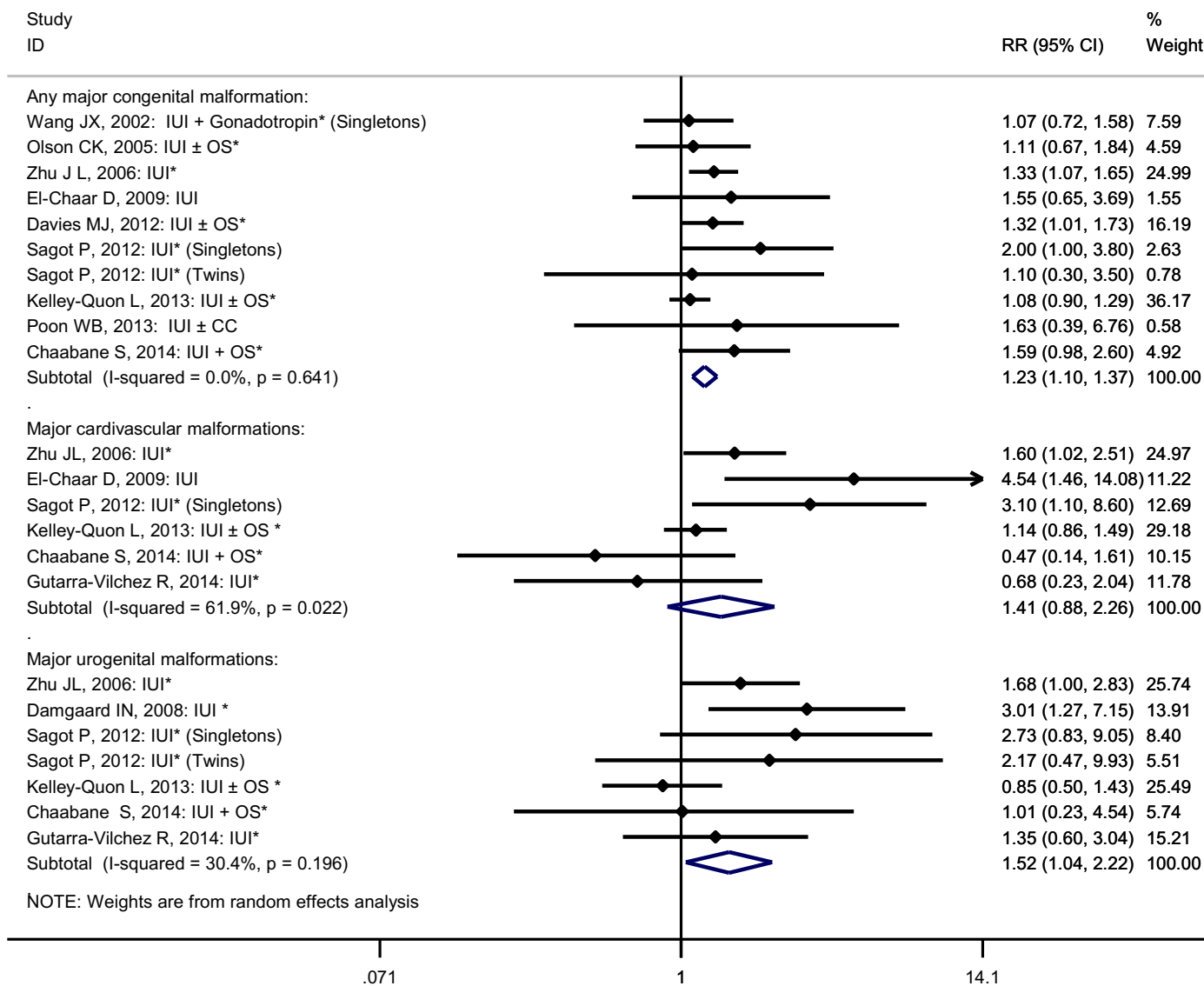


Fig. (4) contd....



**Fig. (5).** Forest Plot of the risk of major congenital malformations associated with the use of intrauterine insemination (IUI) use with or without ovarian stimulation (OS) compared to natural conception. \*Adjusted for potential confounders or randomisation. CC: clomiphene citrate.

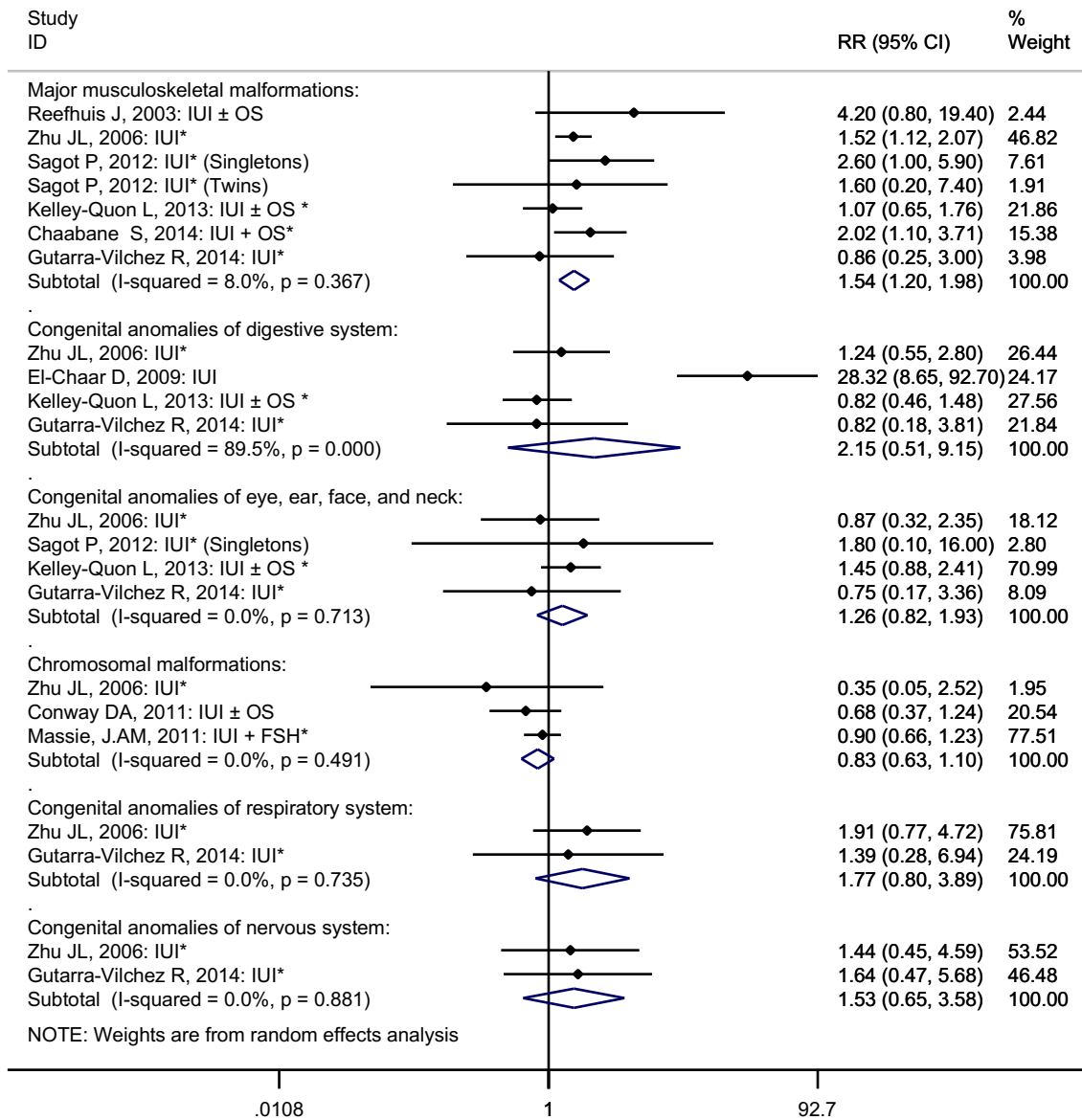


Fig. (5) contd....

**Table 1. Summary table of the selected study characteristics on the risk of multiple pregnancy/birth conceived through ovarian stimulation alone.**

Authors, publication year	Location Study period	Study design	N pregnancy or birth <sup>b</sup>	Type of multiple birth	Adjustment for confounders	Type of treatment	OS dosage	Risk of multiple birth		OR/RR	95% CI
								Exposed group, n (%)	Control group, n (%)		
Badawy, A. et al., 2009 [39]	Egypt 2003-2007	RCT	149 subfertile	Multiple pregnancy	NS differences between groups after randomisation	Letrozole vs. NC	Letrozole: 5 mg/day from day 3 of menses for 5 days	3/36 (8.3%)	1/21 (4.7%)	1.75 <sup>a</sup>	0.19-15.77
						Anastrozole vs. NC	Anastrozole: 1 mg/day from day 3 of menses for 5 days	1/15 (6.6%)	1/21 (4.7%)	1.40 <sup>a</sup>	0.09-20.66
						CC vs. NC	CC: 100 mg/day from day 3 of menses for 5 days	7/77 (9.1%)	1/21 (4.7%)	1.91 <sup>a</sup>	0.25-14.67
						Letrozole/ Anastrozole/ CC* <b>Combined</b>	N/A	11/128 (4.7%)	1/21 (4.7%)	1.72 <sup>d</sup>	0.46-6.39
Chaabane, S et al 2015 <sup>c</sup> [51]	Canada (Quebec) 2006-2008	Case-control	4 987 births	Multiple birth	BMI, no. of previous live births, ethnicity, family income, place of residence, marital status, subfertility, reduction of	OS vs. NC	Not specified	113/201 (56.2%)	1073/4522 (23.7%)	4.51	3.19- 6.38

					embryos, diabetes mellitus, metformin treatment, folic acid supplementation, and lifestyle prior to beginning of pregnancy (smoking, alcohol, and coffee consumption)	IVF vs. OS	Not specified	155/172 (90.1%)	113/201 (56.2%)	6.81	3.72-12.49
Blumenfeld, Z. et al 1994 [60]	Israel (Haifa) Period not specified	Cohort	20 PCOS women	Multiple gestation	Crude	hMG/FSH + hCG native vs. hMG/FSH + GnRH	hMG or FSH: 2 ampules / day of 75 IU each from day 3 of menses hCG: 10,000 IU GnRH: 200µg IV	5/10 (50.0%)	2/10 (20.0%)	2.50 <sup>a</sup>	0.63-10.00
Bhattacharya, S et al 2008 [40]	Scotland years not specified	RCT	62 subfertile	Multiple gestation	Crude	CC vs. NC	CC: oral dosage of 50 mg between day 2 and 6 of the treatment cycle	2/192 (1.0%)	2/193 (1.0%)	1.01	0.08-13.39



Czeizel, A. E. et al 1994 [41]	Hungary 1984-1992	RCT	4368 pregnancies	Twins pregnancy	Crude	CC vs. no OS	Not specified	31/284 (10.9%)	42/4084 (1.0%)	10.62 <sup>a</sup>	6.78-16.62
Dankert, T. et al 2007 [35]	Netherlands 2001-2004	RCT	50 subfertile	Multiple pregnancies	NS differences between groups after randomisation	rFSH vs. CC	rFSH: 75 IU from day 3 of menstrual cycle until follicular maturation  CC: 100 mg/day on days 3-7 of the menstrual cycle	1/23 (4.3%)	2/27 (7.4%)	0.59 <sup>a</sup>	0.06-6.06
Forman, Rachel. et al 2007 [52]	Canada (multicenter) years not specified	Cohort	430 births	Multiple birth	Not specified	CC vs. NC	Not specified	29/242 (12.0%)	0/94 (0.0%)	N/A	N/A
					Age matched	Letrozole vs. NC	Not specified	16/94 (17.0%)	0/94 (0.0%)	N/A	N/A
					Disease matched	Letrozole vs. CC	Not specified	16/94 (17.0%)	29/242 (12.0%)	1.42 <sup>a</sup>	0.81-2.49
Gerardin, P. et al 2006 [61]	France, (La Réunion) 2001-2003	Cohort	11 983	Twins pregnancy	Crude	CC or Gonadotropin vs. NC	Not specified	17/37 (46.0%)	199/11946 (1.6%)	50.2	24.7-102
Kallen, B. Et al 2002 [49]	Sweden 1995-1999	Cohort	442 611	Twin delivery	Stratified for year of birth and maternal age	OS <sup>c</sup> vs. NC	Not specified	238/4029 (5.9%)	5293/ 438 582 (1.2%)	4.28	3.81-4.81

				Triplet delivery	Not specified	OS <sup>c</sup> vs. NC	Not specified	21/4029 (0.5%)	88/ 438 582 (0.02%)	20.90	15.1-28.9
				twin and triplets <b>Combined</b>	Stratified for year of birth and maternal age	OS <sup>c</sup> vs. NC	N/A	259/4029 (6.4%)	5381/ 438 582 (1.2%)	3.39 <sup>d</sup>	1.98-44.4
Legro, RS.etal 2007 [33]	USA (North California) 2002-2004	RCT	142 PCOS women	Twins and triplet pregnancy	NS differences between groups after randomisation	CC + metformin vs. CC	CC: 50 mg one tablet/ day from day 3 to day 5 of menses. The CC dosage can be increased to 3 tablets per day if no response or poor response. Metformin: 500 mg	2/65 (3.1%)	3/50 (6.0%)	0.51 <sup>a</sup>	0.09-2.95
Lynch, A. et al 2001 [50]	USA (Colorado) 1996-1999	Cohort	13 079	Multiple birth	Adjusted for maternal age and parity	CC vs. NC	Not specified	39/271 (14.4%)	205/12 880 (1.2%)	15.5	10.0-23.0
						hMG vs. NC	Not specified	13/40 (33.0%)	205/12 880 (1.2%)	50.0	24.0-103.0
						CC and hMG vs. NC <b>Combined</b>	N/A	52/311 (16.7%)	210/12 880 (1.6%)	26.76 <sup>d</sup>	8.51-84.09
Mitwally, M. F al 2005 [54]	Canada (Montreal, Toronto) 1999-2001	Cohort	394	Multiple pregnancy	Crude	CC + FSH vs. CC	CC + FSH: CC orally at a dose of 50 to 100 mg/day from day 3 to day 7 of the menstrual cycle + FSH injections started at the	6/33 (18.2%)	17/80 (21.2%)	0.86 <sup>a</sup>	0.37-1.98

						last day of CC administration.				
						CC alone: orally at a dose of 50 to 100 mg per day from day 3 to day 7 of the menstrual cycle				
					Crude	CC + FSH vs. FSH  CC + FSH: CC orally at a dose of 50 to 100 mg/day from day 3 to day 7 of the menstrual cycle and FSH injections started at the last day of CC administration, FSH dosage not specified  FSH alone: 50 to 300 IU/day depending on the patient's clinical profile	6/33 (18.2%)	12/110 (10.9%)	1.67 <sup>a</sup>	0.68 -4.10
					Crude	Letrozole + FSH vs. Letrozole  Letrozole + FSH: orally at a dose of 2.5 mg/day + FSH injections	3/30 (10.0%)	4/103 (3.9%)	2.58 <sup>a</sup>	0.61-10.88

							<p>started at the last day of letrozole administration, FSH dosage not specified</p> <p>Letrozole alone: 5.0 mg/day started at day 3 of the menstrual cycle.</p> <p>HCG was given at a dose of 10,000 units to trigger ovulation in most of the cycles when 1 to 2 mature follicles were obtained</p>				
Reefhuis, J. et al 2011 [63]	USA (NBDPS) 1997-2005	Case-control	6500	Twins and triplets' births	Crude	CC <sup>c</sup> vs. NC	Not specified	12/94 (12.8%)	131/6406 (2.0%)	6.24 <sup>a</sup>	3.58-10.87
Schachter, M. 2001 [56]	Israel 1997-1999	Cohort	268 subfertile with unsuccessful CC history	Multiple pregnancies	Crude	IVF vs. OS	OS includes hMG and pFSH at a dosage of 75 IU/day to more than 225 IU/day from 5-18 days per cycle. hCG with	30/139 (21.5%)	14/129 (10.8%)	1.99 <sup>a</sup>	1.11- 3.58

							a dosage of 5000-10,000 IU injected in all patients by day 16				
Seki, K. et al 1983 [65]	Japan 1967-1983	Serie	271	Multiple pregnancy	Crude	CC+hMG+hCG vs. hMG+hCG	Not specified	5/16 (31.2%)	2/19 (10.5%)	2.97 <sup>a</sup>	0.66-13.29
					Crude	CC+ Epimestrol vs. CC alone	Not specified	2/13 (15.4%)	1/121 (0.8%)	18.62 <sup>a</sup>	1.81-191.58
Shibahara, H. et al 2007 [57]	Japan (Jichi) 1999-2005	Cohort	31 PCOS women	Multiple pregnancy	Crude	CC+metformin vs. CC	Not specified	3/5 (60.0%)	2/26 (7.7%)	7.80 <sup>a</sup>	1.72-35.37
Tulandi, T. et al 2006 [58]	Canada 2001-2005	Cohort	911 subfertile	Twins and triplets birth	Crude	Letrozole + FSH vs. Letrozole <sup>c</sup>	Letrozole: administrated orally from day 3 to 7 of the cycle. Dosage not specified	24/262 (9.2%)	13/252 (5.1%)	1.78 <sup>a</sup>	0.92-3.41
					Crude	CC + FSH vs. CC	CC: administrated orally from day 3 to 7 of the cycle. Dosage not specified	7/104 (6.7%)	16/293 (5.5%)	1.23 <sup>a</sup>	0.52-2.91
Yilmaz, B. et al 2006 [47]	Turkey (Ankara) 2002-2004	RCT	44 subfertile	Twins pregnancy	NS differences between groups after randomisation	CC + hCG vs. CC	CC + hCG group: CC at 50 mg + hCG at 10,000 IU IM on days 5-9 of the cycle	2/60 (3.3%)	1/65 (1.5%)	2.17 <sup>a</sup>	0.20-23.29

							CC alone group: 50 mg on days 5-9 of the cycle				
Zhu, J L. et al 2007 [59]	Denmark 1997-2003	Cohort	10 794	Twins pregnancy	Maternal age, parity, smoking and pre-pregnancy BMI	OS vs. NC	Not specified	48/677 (7.1%)	265/29 445 (0.9%)	9.0	6.5-12.4

OS: Ovarian Stimulation; NC: Natural Conception; CC: Clomiphene Citrate; FSH: Follicle-Stimulating Hormone; LH: Luteinizing Hormone; hMG: human Menopausal Gonadotropin; hCG: human Chorionic Gonadotropin; GnRH: Gonadotropin-Releasing Hormone; FSH: Follicle Stimulating Hormone; rFSH: recombinant FSH; uFSH: urinary FSH; DZ: Dizygotic; IUI: Intrauterine insemination; NBDPS: National Birth Defect Prevention Study; BMI: Body Mass Index; PCOS: Polycystic Ovarian Syndrome; RCT: Randomised Clinical Trial; NS: Non-Significant; N/A: Not Applicable/not reported; IU: International Unit; IV: Intravenous Injection ; IM: Intramuscular injection

<sup>a</sup> Calculated RR/OR from crude data

<sup>b</sup> N pregnancy and birth: include only patients who conceived and not all those included in the study

<sup>c</sup> This group may include some IUI users

<sup>d</sup> This pooled result was calculated using a random effect model

<sup>e</sup> The abstract of the Chaabane *et al.* 2015 was published in 2013 and the full paper was published in 2015

**Table 2. Summary table of the selected study characteristics on the risk of multiple pregnancies/birth conceived through intrauterine insemination with or without ovarian stimulation.**

Authors and publication year	Location Study period	Study design	N total <sup>b</sup>	Type of multiple birth	Adjusted matched or crude data	Comparison groups	OS dosage	Risk of multiple birth		OR/RR	95% CI
								Exposed group, n (%)	Control group, n (%)		
Bellver, J. et al 2010 [34]	Spain 2005-2007	RCT	77 pregnancies with history of subfertility	Multiple pregnancy	NS differences between groups after randomisation	rFSH+hCG+Triptorelin + IUI vs. rFSH+hCG + placebo + IUI	rFSH: 50-100 IU/day from cycle day 3 adjusted in accordance with the ovarian response  Triptorelin: 0.1 mg 8 days after hCG administration	4/39 (10.3%)	14/38 (8.1%)	0.29	0.10-0.85
Chaabane, S. et al 2015 <sup>c</sup> [51]	Canada 2006-2008	Case-control	4 614	Multiple birth	BMI, no. of previous live births, ethnicity, family income, place of residence, marital status, subfertility, reduction of embryos, diabetes mellitus, metformin	IUI ± OS vs. NC	Not specified	66/1407 (4.7%)	26/3580 (0.7%)	9.32	5.60- 15.50

					treatment, folic acid supplementation, and lifestyle prior to beginning of pregnancy (smoking, alcohol, and coffee consumption)						
					BMI, family income, place of residence, marital status, reduction of embryos, diabetes mellitus, metformin treatment, folic acid supplementation, and lifestyle prior to beginning of pregnancy (smoking,	IUI ± OS vs. IVF ± OS	Not specified	66/92	113/201	1.98	1.12-3.49



					alcohol, and coffee consumption )						
Bhattacharya, S. et al 2008 [40]	Scotland 2001-2005	RCT	384 subfertile	Multiple pregnancy	Crude	IUI vs. NC	N/A	1/191 (0.5%)	2/192 (0.5%)	0.50	0.02-11.92
Demirel, A. et al 2007 [42]	Location not specified 2000-2004	RCT	42	Multiple pregnancy	Crude	rFSH + IUI vs. hMG + IUI	rFSH: daily injections, from the 2 <sup>nd</sup> or 3 <sup>rd</sup> day of menstruation, of 75-150 IU according to the patient BMI  hMG dosage not specified	2/21 (9.5%)	1/10 (10.0%)	0.95 <sup>a</sup>	0.10-9.30
						rFSH + IUI vs. uFSH + IUI	rFSH: daily injections, from the 2 <sup>nd</sup> or 3 <sup>rd</sup> day of menstruation, of 75-150 IU according to the patient BMI  uFSH: daily injections, from the 2 <sup>nd</sup> or 3 <sup>rd</sup> day of menstruation, of 75-150 IU	2/21 (10.0%)	0/11 (0%)	N/A	N/A

							according to the patient BMI				
Gerli, S. et al 2004 [43]	Italy Period not specified	RCT	170 PCOS women	Multiple pregnancy	NS differences between groups after randomisation	rFSH + IUI vs. uFSH + IUI	rFSH: IM from the 2 <sup>nd</sup> day of the cycle, of 50 IU/day  uFSH: IM from the 2 <sup>nd</sup> day of the cycle, of 75 IU/day  An adjustment of rFSH and uFSH dosage was made on day 6 or 7 of the cycle according to the patient's response  All patients were given 10,000 IU of hCG	3/197 (1.5%)	3/182 (1.6%)	1.02 <sup>a</sup>	0.21-4.97
Gomez-Palomares, JL. et al 2008 [44]	Spain Period not specified	RCT	61	Multiple pregnancy	NS differences between groups after randomisation	rFSH+GnRH antagonist + IUI vs. rFSH + IUI	rFSH: a fixed dose of 75-150 IU/day for 5 days  GnRH antagonist: a daily dose of 0.25 mg when the follicle was $\geq$ 16 mm	3/42 (7.1%)	3/19 (15.7%)	0.45 <sup>a</sup>	0.10-2.04
Goverde, A J. et al 2005 [45]	Netherlands	RCT	61	Multiple pregnancy	NS differences between	FSH + hCG + IUI vs. IUI alone	FSH: IM of 75 IU daily until a follicle diameter of 18 mm	9/33 (27.3%)	1/28 (3.6%)	7.64 <sup>a</sup>	1.03-56.61

	(Amsterdam) 1992-1995				groups after randomisation		hCG: IM of a 10,000 IU at LH surge				
Goverde, A J. et al 2000 [32]	Netherlands (Amsterdam) 1992-1995	RCT	64	Multiple pregnancy	NS differences between groups after randomisation	FSH + hCG + IUI vs. GnRH agonist + hMG or FSH+ progesterone +IVF	FSH + hCG group: IM of 75 IU daily of FSH until a follicle diameter of 18 mm  GnRH agonist + hMG or FSH + progesterone group: IM of 150-225 IU daily of hMG or FSH until a follicle diameter of 18 mm  hCG: IM of a 10,000 IU at LH surge to all patients	9/31 (29.0%)	7/33 (21.2%)	1.46 <sup>a</sup>	0.62-3.43
Marchand, E. et al 2011 [53]	France (Bondy) 2003-2008	Cohort	13 754	N/A	Crude	IUI ± OS vs. NC	Not specified	42/189 (22.2%)	379/13 565 (2.8%)	7.95 <sup>a</sup>	5.98-10.57
						IUI ± OS vs. FIV	Not specified	42/189 (22.2%)	40/162 (27.7%)	0.90 <sup>a</sup>	0.62-1.31
Olson, C K. et al 2005 [55]	USA (Iowa) 1989-2002	Cohort	8765	Multiple pregnancy	Matched for residence country, maternal age, year of	IUI ± OS vs. NC	Not specified	79/343 (23.0%)	3832/84 22 (45.5%)	0.51 <sup>a</sup>	0.42-0.62

					birth and race						
Palomba, S. et al 2005 [36]	Italy (Catanzaro) 2002-2003	RCT	32 with POS	Multiple pregnancy	NS differences between groups after randomisation	uFSH+metformin + IUI vs. uFSH + placebo+ IUI	Metformin: 850 mg of metformin twice daily for 3 months  uFSH group: 75 IU daily for 14 days starting on the 3 <sup>rd</sup> day of the progesterone induced menstrual bleed	2/18 (11.1%)	5/14 (35.7%)	0.31 <sup>a</sup>	0.07-1.37
Poon, W B. et al 2013 [62]	Singapore 2001-2012	Cohort	16 385	Multiple birth	Crude	IUI ± CC vs. NC	Not specified	12/50 (24%)	349/16 334 (2.1%)	14.46	7.49-27.92
Sakhel, K. et al 2007 [46]	USA (Michigan) 2003-2004	RCT	79	Multiple pregnancy	NS differences between groups after randomisation	rhCG + IUI vs. uhCG+ IUI	rhCG: 250 mg uhCG: 10,000 IU  All patient received 1 or 2 ampules of FSH and hMG daily beginning on cycle day 2-3 with GnRH antagonist when the E <sub>2</sub> level was ≥ 300 pg/mL	14/38 (36.8%)	15/41 (36.6%)	1.01 <sup>a</sup>	0.56-1.80
Sanam, M. et al 2008 [64]	Iran 2002-2006	Cohort	420	Multiple pregnancy	Matched on age and weight	CC ± hMG+IUI vs. NC	CC and hMG dosage not specified  All patients received 5000 to	7/70 (10%)	6/350 (1.7%)	5.83 <sup>a</sup>	2.02-16.83

							10,000 IU of hCG 36 hours before IUI				
Steures, P. et al 2006 [37]	Netherlands 2002-2005	RCT	66 subfertile	Multiple pregnancy	NS differences between groups after randomisation	FSH or hMG +IUI vs. NC	FSH or hMG: 37-150 IU on cycle day 3 until ovarian cysts larger than 20 mm  5000 to 10,000 IU of hCG for ovarian induction	2/30 (6.7%)	1/36 (2.8%)	2.40 <sup>a</sup>	0.23-25.19
Steward, RG. et al 2011 [38]	USA (Texas) Period not specified	RCT	43 subfertile	Multiple gestation	NS differences between groups after randomisation	rFSH + hCG+Cetrorelix +IUI vs. rFSH + placebo hCG+IUI	rFSH : 75-100 IU of rFSH until follicle seize of 18 mm in the placebo group and 13 mm in the Cetrorelix group  Cetrorelix: at a dose of 250 µg until the day of hCG trigger  hCG at a dose of 250 µg for all patients	3/23 (13.0%)	1/20 (5.0%)	2.61 <sup>a</sup>	0.29-23.13
Zikopoulos, K. et al 1993 [48]	Edinburg Period not specified	Clinical trial	11 subfertile	Multiple pregnancy	Crude	IUI+ OS vs. OS alone	For all patients:  Intranasal buserelin 600 µg daily during a pre-treatment cycle	3/6 (50%)	1/5 (20%)	2.5 <sup>a</sup>	0.36-17.17

							hMG and FSH starting at 75 IU daily and adjusted according to response  hCG at a dose of 10,000 IU for ovarian induction				
Zhu, JL. et al 2007 [59]	Denmark 1997-2003	Cohort	10 794	DZ twinning	Maternal age, parity, smoking and pre-pregnancy BMI	IUI vs. NC	N/A	80/ 852 (9.4%)	265/29 445 (0.9%)	12.0	9.1-15.7

IUI: Intrauterine Insemination; OS: Ovarian Stimulation; NC: Natural Conception; CC: Clomiphene Citrate; FSH: Follicle-Stimulating Hormone; LH: Luteinizing Hormone; hMG:human Menopausal Gonadotropin; hCG: human Chorionic Gonadotropin; rhCG: recombinant hCG; uhCG: urinary hCG; GnRH: Gonadotropin-releasing hormone; FSH: recombinant Follicle Stimulating Hormone; rFSH: recombinant FSH; uFSH: urinary FSH; DZ: Dizygotic; IUI: Intrauterine Insemination; BMI: Body Mass Index; PCOS: Polycystic Ovarian Syndrome; RCT: Randomised Clinical Trial; NS: Non-Significant; N/A: Not Applicable/not reported; IU: International Unit; IV: Intravenous Injection ; IM: Intramuscular Injection.

aCalculated RR/OR from crude data

bN pregnancy and birth: include only patients who conceived and not all those included in the study.

cThe abstract of the Chaabane *et al.* 2015 was published in 2013 and the full paper was published in 2015.

**Table 3. Summary table of the selected study characteristics on the risk of major congenital malformation conceived through ovarian stimulation alone.**

Authors, publication year	Location Study period	Study design	N pregnancy and birth <sup>b</sup>	Adjustment for confounders	Type of MCM	Type of treatment	Risk of MCM		OR/RR	95% IC
							Exposed group, n (%)	Control group, n (%)		
Addor, V. et al 1998 [85]	Switzerland 1993-1994	Cohort	6324	Crude	Any MCM	Any OS vs. NC	2/66 (3.0%)	150/6242 (2.4%)	1.26 <sup>a</sup>	0.32-4.98
Badawy, A. et al., 2009 [39]	Egypt 2003-2007	RCT	149 Subfertile	NS differences between groups after randomisation	Complete CP and Major heart problem	Letrozole vs. NC	2/30 (6.6%)	1/23 (4.3%)	1.53 <sup>a</sup>	0.15-15.89
					Any MCM	Anastrozole vs. NC	0/11 (0.0%)	1/23 (4.3%)	N/A	N/A
					Talipes Equinovarus (Club foot)	CC vs. NC	1/65 (1.5%)	1/23 (4.3%)	0.35 <sup>a</sup>	0.02-5.43
Bánhid, F. et al 2008 [66]	Hungary 1980-1996	Case-control	60 994 offspring of women with follicular cysts of the ovary	Matched by sex, birth week, district of parent's residence Adjusted for birth order, maternal age, maternal marital status, employment status, and whether follicular cysts of the ovary were Present.	NTD***	CC vs. NC	7/1202 (0.58%)	96/38 151 (0.25%)	4.5	0.7- 26.7
					CL with or without CP		5/1374 (0.36%)	96/38 151 (0.25%)	2.3	0.6- 8.9
					Hypospadias		10/3038 (0.33%)	96/38 151 (0.25%)	1.7	0.7 – 4.2
					Undescended testis		3/2051 (0.15%)	96/38 151 (0.25%)	0.4	0.1 – 1.4
					Hypospadias And Undescended testis <b>Combined</b>		13/5089 (0.25%)	96/38 151 (0.25%)	0.9 <sup>e</sup>	0.22-3.67
					Cardiovascular		14/4479 (0.31%)	96/38 151 (0.25%)	1.3	0.6 – 2.8
					Clubfoot		6/2424 (0.25%)	96/38 151 (0.25%)	1.2	0.4 – 3.7

Chaabane, S. et al 2014 [73]	Canada 2006-2008	Case-control	5 021 births	Maternal Obesity, parity, prematurity, multiplicity status. Before or during pregnancy: History of subfertility, Diabetes, Hypertension, Folic acid use. During pregnancy: Prescribed medication.	Major cardiovascular malformation	OS s. NC	7/169 (4.1%)	86/4093 (2.1%)	0.63	0.28-1.43
					Major urinogenital malformation	OS s. NC	4/159 (2.5%)	102/3935 (3.1%)	0.83	0.27-2.50
					Major musculoskeletal malformation	OS s. NC	67/471 (14.2%)	312/4181 (7.5%)	1.27	0.75-2.13
					Any MCM	OS vs. NC	46/203 (22.6%)	687/4550 (15.1%)	1.04	0.70-1.53
					Major cardiovascular malformation	IVF vs. OS	12/124 (9.7%)	7/169 (4.1%)	2.25	0.79-6.37
					Major urinogenital malformation	IVF vs. OS	10/121 (8.3%)	4/59 (2.5%)	7.18	1.59-32.53
					Major musculoskeletal malformation	IVF vs. OS	25/136 (18.4%)	24/179 (13.4%)	1.19	0.61-2.31
					Any MCM	IVF vs. OS	61/176 (34.6%)	46/203 (22.6%)	1.66	1.00-2.79
Davies, M. J. et al 2012 [67]	South Australia 1986-2002	Cohort	308 974 births	Maternal age, parity, fetal sex, year of birth, maternal race or ethnic group, maternal country of birth, maternal conditions in pregnancy	Any MCM	OS vs. NC In all birth	27/374 (7.2%)	16 841/293 314 (5.7%)	1.16	0.76-1.75



				maternal smoking during pregnancy, socioeconomic status and maternal and paternal occupation,		CC vs. NC In all birth	9/46 (19.6%)	16 841/293 314 (5.7%)	3.39	1.61-7.13
El-Chaar, D. et al 2009 [75]	Canada, (Ontario) 2005	Cohort	43 760 infants	Crude	Any MCM	OS vs. NC	7/298 (2.35%)	809/43 462 (1.86%)	1.26 <sup>a</sup>	0.60-2.63
					Neural tube defects	OS vs. NC	0/173 (0.0%)	9/43 462 (0.02%)	N/A	N/A
					Musculoskeletal malformations	OS vs. NC IVF vs. OS	0/173 (0.0%)	117/43 462 (0.27%)	N/A	N/A
Forman, R. et al 2007 [52]	Canada (multicenter) Period not specified	Multicenter cohort	430 births	Not specified	Any MCM	CC vs. NC	7/271 (2.6%)	3/112 (2.7%)	0.96 <sup>a</sup>	0.25-3.66
				Age matched		Letrozole vs. NC	0%	3/112 (2.7%)	N/A	N/A
				Disease matched		Letrozole vs. CC	0%	7/271 (2.6%)	N/A	N/A
Gutarra-Vilchez R. et al 2014 [68]	Barcelona (REDCB) 1992-2007	Case-control	4627 births and pregnancy terminations	Maternal age, parity, preexisting diabetes mellitus, obesity, and fetal gender	Central nervous system	OS vs. NC	0/29 (0.0%)	176/2777 (6.3%)	N/A	N/A
					Head-face-neck-eye		3/32 (9.4%)	157/2758 (5.7%)	1.86	0.55-6.29
					Cardiovascular		6/35 (17.1%)	310/2911 (10.6%)	2.28	0.89-5.82
					Respiratory		1/30 (3.3%)	70/2671 (2.6%)	2.34	0.31-17.76
					Digestive and abdominal wall		4/33 (12.1%)	151/2752 (5.5%)	3.41	1.15-10.11

					Genitourinary		4/33 (12.1%)	416/3017 (13.8%)	0.96	0.29-3.19
					Skeletal		3/32 (9.4%)	244/2845 (8.6%)	1.27	0.35-4.67
					Other		5/34 (14.7%)	277/2878 (9.6%)	1.50	0.50-4.44
Kallen, B. et al 2005 [87]	France 1982-2002	Case- control	23 771 women	Crude	Craniostenosis*	OS <sup>c</sup> vs. NC	18/315 (5.7%)	943/23 456 (4.0%)	1.42 <sup>a</sup>	0.9-2.24
Kurachi, K. et al 1983 [120]	Japan 1976-1980	Cohort	31 181 infants	Crude	Any MCM	CC vs. NC	9/935 (1.0%)	332/30 033 (1.1%)	0.87 <sup>a</sup>	0.45-1.68
						hMG+hCG vs. NC	3/213 (1.4%)	332/30 033 (1.1%)	1.27 <sup>a</sup>	0.41-3.94
						CC/hMG+hCG <b>Combined</b>	12/213 (5.6%)	332/30 033 (1.1%)	0.96 <sup>c</sup>	0.54-1.69
						hMG+hCG vs. CC	3/213 (1.4%)	9/935 (1.0%)	1.46 <sup>a</sup>	0.40-5.36
Kuwata, T. Et al 2004 [77]	Japan (Jichi) 1990-2001	Cohort	414 Dichorionic twins	Maternal age	Any MCM	CC/hMG/hCG <sup>c</sup> vs. NC	11/226 (4.9%)	4/188 (2.1%)	2.3	0.7-7.3
Lammer, J. 1995 [78]	USA (Atlanta) 1970-1979	Case- control	1091 women	Crude	NTD*	CC vs. NC	3/288 (1.04%) <sup>d</sup>	9/802 (1.12%) <sup>d</sup>	0.92	0.16 - 3.7
Legro, RS. et al 2007 [33]	USA (Durham, North California) 2002-2004	RCT	142 with POS	NS differences between groups after randomisation	Prader-Willi syndrome and congenital diaphragmatic hernia	CC + metformin vs. CC	2/65 (3.1%)	0 /50 (0%)	N/A	N/A
Levene, M I. et al 1992 [88]	British Isles 1989-1989	Case- control	99 triplets and higher order pregnancies	Crude	MCM**	CC/hMG/FSH s. NC	3/52 (5.8%)	5/47 (10.6%)	0.54 <sup>a</sup>	0.14-2.15
Medveczk y, E. et al	Hungary 1980-1996	Case- control	39 353		NTD	CC (yes/no)	N/A (0.58%)	N/A (0.25%)	2.1	1.0-4.5

2004 [79]				Matching by sex, week of birth and district residence. Adjusted for maternal diseases		Chorionic gonadotrophin (yes/no)	N/A (0.5%)	N/A (0.25%)	2.0	0.9-4.6	
				CC / Chorionic gonadotrophin <b>Combined</b>		N/A	N/A	2.05 <sup>e</sup>	1.18-3.57		
				Adjusted for maternal age and diseases		NTD*	CC (yes/no)	N/A (0.58%)	N/A (0.28%)	1.8	0.8 - 4.0
				Chorionic gonadotrophin (yes/no)		N/A (0.5%)	N/A (0.34%)	1.4	0.6 - 3.3		
				OS (yes/no) <b>Combined</b>		N/A	N/A	1.6 <sup>e</sup>	0.89– 2.87		
Meijer, W M. et al 2006 [80]	Netherlands 1981-2003	Case- control	4930	Crude	Hypospadias*	CC (yes/no)	7/392 (1.8%)	64/4538 (1.4%)	1.27	0.58-2.79	
Mills, J L. et al 1990 [69]	USA (Illinois, California) Period not specified	Case- control	1144	Matched on gestational age at diagnosis, race, ate of diagnosis	NTD	CC/gonadotropins /bromocriptine (yes/no)	8/571 (1.4%)	10/573 (1.8%)	0.8	0.3- 2.3	
Milunsky, A. wet al 1990 [90]	Period and location not specified	Cohort	22 755 women	Crude	NTD	CC (yes/no)	2/438 (0.5%)	47/22 317 (0.2%)	2.2	0.6 - 8.6	
Murphy, M F G. et al 2006 [81]	England (Oxford) 1973-1989	Cohort	1972 twin pregnancies	Crude	MCM	CC/hMG/hCG vs. NC	48/364 (12.2%)	372/3523 (10.5%)	1.15 <sup>a</sup>	0.87-1.53	
Reefhuis, J. et 2003	USA	Case- control	876	Crude	Craniosynostosi s**	Any OS vs. NC	5/19 (26.3%)	89/753 (11.8%)	3.0	0.9-9.3	

[91]	(California, Georgia, Iowa) BDRFS 1993-1997					CC vs. NC	5/11 (45.5%)	89/753 (11.8%)	3.8	1.1-12.3
Reefhuis, J. et al 2011 [63]	USA (NBDPS) 1997-2005	Case-control	6500	Maternal age maternal race, parity, previous miscarriages, maternal education, periconceptional smoking, periconceptional alcohol use, obesity and periconceptional folic acid use	Anencephaly	CC <sup>c</sup> vs. NC	9/440 (2.0%)	320/23 667 (1.3%)	2.3	1.1-4.7
					Spina bifida	CC <sup>c</sup> vs. NC	9/440 (2.0%)	679/23 667 (2.9%)	0.8	0.4-1.8
					Anencephaly and Spina bifida <b>Combined</b>	CC <sup>c</sup> vs. NC	18/440 (4.1%)	999/23 667 (4.2%)	1.36 <sup>c</sup>	0.48-3.84
					Encephalocele	CC <sup>c</sup> vs. NC	4/440 (0.9%)	129/23 667 (0.5%)	2.7	0.9-7.6
					DandyWalker malformation	CC <sup>c</sup> vs. NC	5/440 (1.1%)	92/23 667 (0.4%)	4.4	1.7-11.6
					Hydrocephaly	CC <sup>c</sup> vs. NC	5/440 (1.1%)	285/23 667 (1.2%)	1.1	0.4-2.8
					Encephalocele/ DandyWalker malformation/ Hydrocephaly <b>Combined</b>	CC <sup>c</sup> vs. NC	14/440 (3.2%)	506/23 667 (2.1%)	2.35 <sup>c</sup>	1.04-5.34
					Cataract	CC <sup>c</sup> vs. NC	5/440 (1.1%)	203/23 667 (0.8%)	1.3	0.5-3.4
					Anotia/microtia	CC <sup>c</sup> vs. NC	7/440 (1.6%)	376/23 667 (1.6%)	2.1	1.0-4.7
					Cataract And Anotia/microtia <b>Combined</b>	CC <sup>c</sup> vs. NC	12/440 (2.7%)	579/23 667 (2.4%)	1.74 <sup>c</sup>	0.95-3.17
Heterotaxia with heart defects	CC <sup>c</sup> vs. NC	4/440 (0.9%)	189/23 667 (0.8%)	2.2	0.8-6.1					

Conotruncal heart defects	CC <sup>c</sup> vs. NC	16/440 (3.6%)	1395/23 667 (5.9%)	0.7	0.4-1.2
AVSD	CC <sup>c</sup> vs. NC	3/440 (0.7%)	167/23 667 (0.7%)	1.1	0.3-3.5
Septal heart defects	CC <sup>c</sup> vs. NC	74/440 (16.8%)	3246/23 667 (13.7%)	1.6	1.1-2.2
Right outflow tract heart defects	CC <sup>c</sup> vs. NC	18/440 (4.1%)	1109/23 667 (4.7%)	1.0	0.6-1.7
Left outflow tract heart defects	CC <sup>c</sup> vs. NC	33/440 (7.5%)	1111/23 667 (4.7%)	1.6	1.0-2.4
heart defects <b>Combined</b>	CC <sup>c</sup> vs. NC	148/440 (33.6%)	7217/23 667 (30.5%)	1.26 <sup>c</sup>	0.92-1.73
Choanal atresia	CC <sup>c</sup> vs. NC	4/440 (0.9%)	78/23 667 (0.3%)	2.7	0.9-7.8
Cleft lip with or without palate	CC <sup>c</sup> vs. NC	26/440 (5.9%)	1672/23 667 (7.1%)	1.1	0.7-1.8
Cleft palate	CC vs. NC	10/440 (2.3%)	873/23 667 (3.7%)	0.8	0.4-1.5
Cleft lip with or without palate and Cleft palate <b>Combined</b>	CC vs. NC	36/440 (8.2%)	2545/23 667 (10.7%)	0.99 <sup>c</sup>	0.67-1.45
Esophageal atresia	CC <sup>c</sup> vs. NC	16/440 (3.6%)	373/23 667 (1.6%)	2.3	1.3-4.0
Small intestinal atresia	CC <sup>c</sup> vs. NC	7/440 (0.9%)	253/23 667 (1.1%)	1.4	0.5-3.8
Anorectal atresia	CC <sup>c</sup> vs. NC	10/440 (2.3%)	582/23 667 (2.4%)	1.2	0.6-2.3
Biliary atresia	CC <sup>c</sup> vs. NC	3/440 (0.7%)	102/23 667 (0.4%)	1.4	0.3-5.8

				anomalies of digestive system <b>Combined</b>	CC <sup>c</sup> vs. NC	36/440 (8.2%)	1310/23 667 (0.4%)	1.68 <sup>e</sup>	1.14-2.46
				Hypospadias, 2nd or 3rd degree	CC <sup>c</sup> vs. NC	36/440 (8.2%)	1177/23 667 (5.0%)	1.5	0.9-2.3
				Cloacal exstrophy	CC <sup>c</sup> vs. NC	3/440 (0.7%)	49/23 667 (0.2%)	5.4	1.6-19.3
				Hypospadias, 2nd or 3rd degree and Cloacal exstrophy <b>Combined</b>	CC <sup>c</sup> vs. NC	39/440 (8.9%)	1226/23 667 (5.2%)	2.49 <sup>e</sup>	0.73-8.48
				Transverse limb deficiencies	CC <sup>c</sup> vs. NC	10/440 (2.3%)	392/23 667 (1.6%)	1.8	0.9-3.6
				Craniosynostosis	CC <sup>c</sup> vs. NC	30/440 (6.8%)	734/23 667 (3.1%)	1.9	1.2-3.0
				Diaphragmatic hernia	CC <sup>c</sup> vs. NC	9/440 (2.0%)	479/23 667 (2.0%)	1.2	0.6-2.4
				Omphalocele	CC <sup>c</sup> vs. NC	9/440 (2.0%)	245/23 667 (1.0%)	2.2	1.1-4.5
				Transverse limb deficiencies, Craniosynostosis, Diaphragmatic hernia, and Omphalocele <b>Combined</b>	CC <sup>c</sup> vs. NC	58/440 (13.2%)	1850/23 667 (7.8%)	1.77 <sup>e</sup>	1.31-2.40
				Amniotic band sequence and limb body wall complex †	CC <sup>c</sup> vs. NC	3/440 (0.7%)	197/23 667 (0.1%)	1.4	0.4-4.6

Shaw, G M. et al 1995 [94]	USA (California) 1989-1991	Case-control	1224	Crude	NTD	CC (yes/no)	6/538 (1.1%)	4/539 (0.7%)	1.5	0.43-6.1
Sorensen, H T. et al 2005 [71]	Denmark 1989-2003	Case-control	3509	Cases matched to controls on birth month and country of residence OR is adjusted for Maternal age Birth order Maternal pre-eclampsia Maternal epilepsy Maternal diabetes	Hypospadias*	CC vs. no CC	3/319 (0.9%)	59/3190 (1.8%)	0.48	0.15-1.54
Taraarbit, K. et al 2013 [82]	Paris 1987-2006	Case-control	5687	Maternal age, geographic origin, occupation, and year of birth	hypoplastic left heart syndrome (HLHS)*	OS vs. NC	N/A	N/A	0.9	0.13-2.5
					Transposition of the great arteries*	OS vs. NC	N/A	N/A	0.6	0.2-1.7
					Tetralogy of Fallot (TOF)*	OS vs. NC	N/A	N/A	2.5	1.3-4.8
					Coarctation of the aorta (CoA)*	OS vs. NC	N/A	N/A	1.0	0.4-2.6
					CHD without chromosomal abnormalities * <b>Combined</b>	OS vs. NC	N/A	N/A	1.48 <sup>c</sup>	0.9- 2.42
Tulandi, T. et al 2006 [58]	Canada 2001-2005	Cohort	911	Crude	MCM	Letrozole vs. CC	6/514 (1.2%)	12/397 (3.0%)	0.39 <sup>a</sup>	0.15-1.02

Wu, Y W. et al 2006 [72]	Northern California (KPMCP) 1994-1997	Case - control	110 624 singletons	Maternal race	Spinal NTD *	CC (yes/no)	3/18 (16.7%)	32/1608 (2.0%)	12.7	3.3- 46.6
Werler, M M. et al 1994 [92]	Boston, Philadelphia, Toronto, Iowa (Slone) 1983-1985	Case - control	5094	Controls were matched to cases by maternal age and interview year ORs are adjusted for maternal age, interview year, geographic area, birth status, maternal education, planned pregnancy, daily use of folic acid or vitamin supplements	NTD *	OS (yes/no)	31/1032 (3.0%)	113/4062 (2.8%)	1.1	0.8-1.7
						CC (yes/no)	22/1032 (2.1%)	96/4062 (2.4%)	0.8	0.5-1.3
						FSH+LH/hCG (yes/no)	11/1032 (1.1%)	32/4062 (0.8%)	1.5	0.7-3.4
						Bromocriptine (yes/no)	4/1032 (0.4%)	8/4062 (0.2%)	1.97 <sup>a</sup>	0.59-6.52
					Spina Bifida *	CC (yes/no)	17/776 (2.2%)	N/A	0.8	0.5-1.5
					Anencephaly *	CC (yes/no)	5/776 (0.6%)	N/A	N/A	N/A
					Encephalocele *	CC (yes/no)	0/776 (0%)	N/A	N/A	N/A
Whiteman, D. et al 2000 [93]	England (Oxfordshire, West Berkshire) 1970-1987	Case-control	1388	Matched on mother's exact age, gestational age and year of index event	NTD *	CC vs. NC	13/662 (2.0%)	13/624 (2.1%)	1.0	0.4-2.3
					Spina bifida *	CC vs. NC	6/306 (2.0%)	13/624 (2.1%)	0.8	0.2-3.0
					Anencephaly *	CC vs. NC	5/331 (1.8%)	13/624 (2.1%)	0.8	0.3-2.7
					NTD *	OS other than CC vs. NC	14/662 (2.1%)	15/624 (2.4%)	0.9	0.4-2.0
					NTD * <b>combined CC and OS other than CC</b>	OS vs. NC	27/662 (4.1%)	28/624 (4.5%)	0.94 <sup>e</sup>	0.52-1.71



					Spina bifida *	OS other than CC vs. NC	7/306 (2.3%)	15/624 (2.4%)	0.8	0.3-2.7
					Anencephaly *	OS other than CC vs. NC	5/331 (1.6%)	15/624 (2.4%)	0.7	0.2-2.3
Zhu, JL et al 2006 [84]	Denmark 1997-2003	Cohort	51 980 singleton	Maternal age at conception, pre-pregnancy body mass index, smoking, alcohol intake, coffee consumption, and occupational status.	All MCM	OS vs. NC	71/1083 (6.6%)	2564/50 897 (5.0%)	1.31	1.03-1.66
					Nervous system		5/1083 (0.5%)	78/50 897 (0.2%)	2.79	1.13-6.92
					Eye, ear, face, and neck		6/1083 (0.6%)	180/50 897 (0.4%)	1.51	0.67-3.42
					Circulatory system		10/1083 (0.9%)	494/50 897 (1.0%)	0.95	0.51-1.78
					Respiratory system		4/1083 (0.4%)	92/50 897 (0.2%)	1.88	0.69-5.13
					Cleft lip/palate		2/1083 (0.2%)	117/50 897 (0.2%)	0.77	0.19-3.13
					Digestive system		6/1083 (0.6%)	187/50 897 (0.4%)	1.48	0.65-3.33
					Genital organs		5/1083 (0.5%)	172/50 897 (0.3%)	1.35	0.55-3.28
					Urinary system		6/1083 (0.6%)	175/50 897 (0.3%)	1.61	0.71-3.65
					genital and urinary system <b>Combined</b>		11/1083 (1.0%)	347/50 897 (0.7%)	1.49 <sup>e</sup>	0.81-2.72
					Musculoskeletal system		29/1083 (2.7%)	1142/50 897 (2.2%)	1.21	0.84-1.76
					Other malformations		8/1083 (0.7%)	199/50 897 (0.4%)	1.87	0.92-3.80
					Chromosomal		4/1083 (0.4%)	98/50 897 (0.2%)	1.90	0.70-5.19

OS: Ovarian Stimulation; NC: Natural Conception; CC: Clomiphene Citrate; FSH: Follicle-Stimulating Hormone; LH: Luteinizing Hormone; hMG: human Menopausal Gonadotropin; hCG: human Chorionic Gonadotropin; GnRH: Gonadotropin-Releasing

Hormone; FSH: Follicle Stimulating Hormone; rFSH: recombinant FSH; uFSH: urinary FSH; IUI: Intrauterine Insemination; NBDPS: National Birth Defect Prevention Study; NTD: Neural Tube Defect; CL: Cleft Lip; CP: Cleft Palate; MCM: Major Congenital Malformations; CM: Congenital Malformations; BMI: Body Mass Index; RCT: Randomised Clinical Trial; NS: Non-Significant; N/A: Not Applicable/not reported; KPMCP: Kaiser Permanente Medical Care Program; Slone: The Slone Epidemiology Center; BDRFS: Birth Defect Risk Factor Surveillance; REDCB: The population-based BD Registry of the city of Barcelona

<sup>a</sup> Calculated RR/OR from crude data

<sup>b</sup> Include only patients who conceived and not all those included in the study

<sup>c</sup> This group may include some IUI users

<sup>d</sup> Communicated by the authors

<sup>e</sup> This pooled result were calculated using a random effect model.

\*The comparison group is formed of infants with other congenital malformations than the malformation under study

\*\*The comparison group may include minor congenital malformations

\*\*\* not used, overlap with Medvecsky 2004

† Excluded, associations/sequences/genetic syndrome

**Table 4. Summary table of the selected study characteristics on the risk of major congenital malformation conceived through intrauterine insemination with or without ovarian stimulation.**

Authors, publication year	Location Study period	Study design	N pregnancy and birth <sup>b</sup>	Type of MCM	Type of treatment	Adjustment for confounders	Risk of MCM		OR/RR	95% IC
							Exposed group, n (%)	Control group, n (%)		
Chaabane, S. et al 2014 [73]	Canada 2006-2008	Case-control	4 642	Major cardiovascular malformation	IUI+OS vs. NC	Maternal Obesity, parity, prematurity, multiplicity status. Before or during pregnancy: History of subfertility, Diabetes, Hypertension, Folic acid use. During pregnancy: Prescribed medication.	2/64 (3.1%)	86/ 4093 (2.1%)	0.47	0.14-1.61
				Major urinogenital malformation	IUI+OS vs. NC		2/ 63 (3.2%)	102/ 3935 (3.1%)	1.01	0.23-4.54
				Major musculoskeletal malformation	IUI+OS vs. NC		18/ 79 (22.8%)	312/ 4181 (7.5%)	2.02	1.10-3.71
				Any MCM	IUI+OS vs. NC		31/ 92 (33.7%)	687/ 4 550 (15.1%)	1.59	0.98-2.60
Conway, D A. 2011 [86]	USA (Los Angeles) 2000-2004	Case-control	1839	Chromosomal malformations	IUI ± OS vs. NC	Crude	11/233 (4.7%)	112/1606 (7.0%)	0.68 <sup>a</sup>	0.37-1.24
Damgaard, I N. et al 2008 [74]	Danmark 1997-2001 Finland 1997-1999	Cohort	2496	Cryptorchid vs. no CM	IUI <sup>c</sup> vs. NC	Country, maternal age, social class and parity	7/111 (6.3%)	42/2119 (2.0%)	3.01	1.27-7.15
Davies, M J. 2012 [67]	South Australia 1986-2002	Cohort	308 974 In all birth	Any MCM	IUI <sup>c</sup> vs. NC	Maternal age, parity, fetal sex, year of birth, maternal race or ethnic group, maternal country	63/732 (8.6%)	(5.7%)	1.32	1.01-1.73

						of birth, maternal conditions in pregnancy, maternal smoking during pregnancy, socioeconomic status and maternal and paternal occupation				
El-Chaar, D et al 2009 [75]	Canada, (Ontario) 2005	Cohort	43 760	Any MCM	IUI <sup>c</sup> vs. NC	Crude	5/173 (2.9%)	809/43 462 (1.86%)	1.55 <sup>a</sup>	0.65-3.69
				Cardiovascular malformations	IUI <sup>c</sup> vs. NC	Crude	3/173 (1.7%)	166/43 462 (0.38%)	4.54 <sup>a</sup>	1.46-14.08
				Gastrointestinal malformations			3/173 (1.7%)	26/43 462 (0.06%)	28.32 <sup>a</sup>	8.65-92.70
				Neural tube defects			0/173 (0.0%)	9/43 462 (0.02%)	N/A	N/A
				Musculoskeletal malformations			0/173 (0.0%)	117/43 462 (0.27%)	N/A	N/A
Gutarra-Vilchez R et al 2014 [68]	Barcelona (REDCB) 1992-2007	Case-control	4627 births and pregnancy terminations	Central nervous system	IUI vs. NC	Maternal age, parity, preexisting diabetes mellitus, obesity, and fetal gender	4/38 (10.5%)	176/2777 (6.3%)	1.64	0.47-5.68
				Head-face-neck-eye			2/36 (5.6%)	157/2758 (5.7%)	0.75	0.17-3.36
				Cardiovascular			5/39 (12.8%)	310/2911 (10.6%)	0.68	0.23-2.04
				Respiratory			2/36 (5.6%)	70/2671 (2.6%)	1.39	0.28-6.94
				Digestive and abdominal wall			2/36 (5.6%)	151/2752 (5.5%)	0.82	0.18-3.81
				Genitourinary			11/45 (24.4%)	416/3017 (13.8%)	1.35	0.60-3.04
				Skeletal			3/37 (8.1 %)	244/2845 (8.6%)	0.86	0.25-3.00
				Other			17.1 (7/41%)	277/2878 (9.6%)	1.41	0.56-3.54

Massie, J A M. et al 2011 [89]	USA (California) 1999-2007	Cohort	229 infertile patients	Aneuploidy	IUI + FSH vs. NC	Matched history of infertility and maternal age	22/35 (63%)	35/50 (70%)	0.90 <sup>a</sup>	0.66-1.23		
					FSH + FIV vs. FSH+IUI		90/144 (63%)	35/50 (70%)			0.99 <sup>a</sup>	0.75-1.32
Olson, C K. et al 2005 [55]	USA (Iowa) 1989-2002	Cohort	8765	Any MCM	IUI ± OS vs. NC	Matched for residence country, maternal age, year of birth and race adjusted for plurality and parity	17/343 (5.0%)	369/8422 (4.4%)	1.11	0.67-1.84		
Poon, W B. et al 2013 [62]	Singapore 2001-2012	Cohort	16 385	Any MCM	IUI ± CC vs. NC	Crude	2/50 (4.0%)	405/16 335 (2.5%)	1.63	0.39-6.76		
Kelley-Quon, L. et al 2013 [76]	USA (California) 2006-2007	Cohort	19 225	Any MCM	IUI ± OS vs. NC	Matched on maternal age, year of birth, race, parity, plurality, gender and multiple status	119/1749 (6.8%)	1106/17 476 (6.3%)	1.08 <sup>a</sup>	0.9-1.29		
				Head and neck malformations			17/1749 (1.0%)	117/17 476 (0.7%)			1.45 <sup>a</sup>	0.88-2.41
				Cardiac malformations			55/1749 (3.1%)	484/17 476 (2.8%)			1.14 <sup>a</sup>	0.86- 1.49
				Abdomen al malformations			12/1749 (0.7%)	146/17 476 (0.8%)			0.82 <sup>a</sup>	0.46-1.48
				Genitourinary malformations			15/1749 (0.9%)	177/17 476 (1.0%)			0.85 <sup>a</sup>	0.5- 1.43
				Limb malformations			17/1749 (1.0%)	159/17 476 (0.9%)			1.07 <sup>a</sup>	0.65-1.76
Reefhuis, J. et al 2003 [91]	USA (California, Georgia, Iowa) 1997-1993	Case-control	876	Craniosynostosis	IUI ± OS vs. NC	Crude	3/6 (50.0%)	89/753 (11.8%)	4.2	0.8-19.4		

Sagot, P. et al 2012 [70]	France (Burgundy) 2000-2009	Cohort	4489 singletons	Any MCM	IUI ± OS vs. NC	Matched on plurality, maternal age, and year conception. Adjusted for pre- existing and gestational diabetes	16/445 (3.6%)	85/4044 (2.1%)	2.0	1.0-3.8
				Nervous System	IUI ± OS vs. NC		0/445 (0.0%)	7/4044 (0.2%)	N/A	N/A
				Eye, ear, face and neck	IUI ± OS vs. NC		1/445 (0.2%)	5/4044 (0.1%)	1.8	0.1-16.0
				Circulatory system	IUI ± OS vs. NC		5/445 (1.1%)	15/4044 (0.4%)	3.1	1.1-8.6
				Respiratory system	IUI ± OS vs. NC		0/445 (0.0%)	1/4044 (0.02%)	N/A	N/A
				Cleft lip/palate	IUI ± OS vs. NC		0/445(0.0%)	4/4044(0.1%)	N/A	N/A
				Digestive system	IUI ± OS vs. NC		0/445 (0.0%)	4/4044 (0.1%)	N/A	N/A
				Genital organs	IUI ± OS vs. NC		2/445 (0.4%)	7/4044 (0.2%)	3.0	0.3-16.8
				Urinary system	IUI ± OS vs. NC		3/445 (0.7%)	13/4044 (0.3%)	2.6	0.5-9.8
				Genital organs and urinary system <b>combined singletons</b>	IUI ± OS vs. NC		5/445 (1.1%)	20/4044 (0.5%)	2.73 <sup>d</sup>	0.83-9.05
				Musculoskeletal system	IUI ± OS vs. NC		8/445 (1.8%)	29/4044 (0.7%)	2.6	1.0-5.9
				Chromosomal abnormalities	IUI ± OS vs. NC		0/445 (0.0%)	6/4044 (0.1%)	N/A	N/A
				1846 twins	Any MCM		IUI ± OS vs. NC	Matched on plurality, maternal age, and year conception. Adjusted for pre- existing and gestational diabetes	5/190 (2.6%)	39/1656 (2.4%)
			Nervous System		IUI ± OS vs. NC	0/190 (0.0%)	1/1656 (0.1%)		N/A	N/A
			Eye, ear, face and neck		IUI ± OS vs. NC	0/190 (0.0%)	1/1656 (0.1%)		N/A	N/A
			Circulatory system		IUI ± OS vs. NC	0/190 (0.0%)	11/1656 (0.7%)		N/A	N/A
			Respiratory system		IUI ± OS vs. NC	0/190 (0.0%)	0/1656 (0.0%)		N/A	N/A

				Cleft lip/palate	IUI ± OS vs. NC		0/190 (0.0%)	4/1656 (0.2%)	N/A	N/A		
				Digestive system	IUI ± OS vs. NC		0/190 (0.0%)	0/1656 (0.0%)	N/A	N/A		
				Genital organs	IUI ± OS vs. NC		2/190 (1.0%)	7/1656 (0.4%)	2.6	0.3-13.9		
				Urinary system	IUI ± OS vs. NC		1/190 (0.5%)	5/1656 (0.3%)	1.6	0.1-14.7		
				Genital organs and urinary system <b>combined twins</b>	IUI ± OS vs. NC		3/190 (1.6%)	12/1656 (0.7%)	2.17 <sup>d</sup>	0.47-9.93		
				Musculoskeletal system	IUI ± OS vs. NC		2/190 (1.0%)	11/1656 (0.7%)	1.6	0.2-7.4		
				Chromosomal abnormalities	IUI ± OS vs. NC		0/190 (0.0%)	0/1656 (0.0%)	N/A	N/A		
Wang, J X. et al 2002 [83]	South Australia 1986-1998	Cohort	2034 singletons	Congenital malformations	IUI + gonadotrophin vs. NC	Matched on maternal age, parity, delivery date	49/1015 (4.8%)	46/1019 (4.5%)	1.07 <sup>a</sup>	0.72-1.58		
Zhu, JL. et al 2006 [84]	Denmark 1997-2003	Cohort	52 228 singletons	Any MCM	IUI± vs. NC	OS	Maternal age at conception, pre- pregnancy body mass index, smoking, alcohol intake, coffee consumption, and occupational status.	86/1331 (6.5%)	2564/50 897 (5.0%)	1.33	1.07-1.65	
				Nervous system				3/1331 (0.2%)	78/50 (0.2%)	897	1.44	0.45-4.59
				Eye, ear, face, and neck				4/1331 (0.3%)	180/50 (0.4%)	897	0.87	0.32-2.35
				Circulatory system				20/1331 (1.5%)	494/50 (1.0%)	897	1.60	1.02-2.51
				Respiratory system				5/1331 (0.4%)	92/50 (0.2%)	897	1.91	0.77-4.72
				Cleft lip/palate				0/1331 (0%)	117/50 (0.2%)	897	N/A	N/A
				Digestive system				6/1331 (0.5%)	187/50 (0.4%)	897	1.24	0.55-2.80
				Genital organs				9/1331 (0.7%)	172/50 (0.3%)	897	2.07	1.05-4.06
				Urinary system				6/1331 (0.5%)	175/50 (0.3%)	897	1.25	0.55-2.82

				Genital organs and urinary system <b>combined</b>			15/1331 (1.1%)	347/50 (0.7%)	897	1.69 <sup>d</sup>	1.00-2.84
				Musculoskeletal system			43/1331 (3.2%)	1142/50 (2.2)	897	1.52	1.12-2.07
				Other malformations			7/1331 (0.5%)	199/50 (0.4)	897	1.35	0.63-2.88
				Chromosomal abnormalities			1/1331 (0.1%)	98/50	897 (0.2)	0.35	0.05-2.52

IUI: Intrauterine Insemination; OS: Ovarian Stimulation; NC: Natural Conception; CC: Clomiphene Citrate; FSH: Follicle-Stimulating Hormone; LH: Luteinizing Hormone; hMG: human Menopausal Gonadotropin; hCG: human Chorionic Gonadotropin; GnRH: Gonadotropin-Releasing Hormone; FSH: Follicle Stimulating Hormone; rFSH: recombinant FSH; uFSH: urinary FSH; IUI: Intrauterine Insemination; NTD: Neural Tube Defect; MCM: Major Congenital Malformations; CM: Congenital malformations; BMI: Body Mass Index; RCT: Randomised Clinical Trial; NS: Non-Significant; N/A: Not Applicable/not reported; REDCB: The population-based BD Registry of the city of Barcelona

<sup>a</sup> Calculated RR/OR from crude data

<sup>b</sup> Include only patients who conceived and not all those included in the study

<sup>c</sup> IUI may be used with OS or not

<sup>d</sup>This pooled result was calculated using a random effect model.



### 5.3.8 Matériels supplémentaires publiés

#### 5.3.8.1 Supplement 1: Research Strategy steps

#### Research Strategy steps on MEDLINE from 1966 to September 2012

#	Searches	Results
1	exp Insemination, Artificial/ae, ct [Adverse Effects, Contraindications]	197
2	Reproductive Techniques/ae, ct [Adverse Effects, Contraindications]	133
3	exp Reproductive Techniques, Assisted/ae, ct [Adverse Effects, Contraindications]	2709
4	Reproductive Control Agents/ae [Adverse Effects]	22
5	exp Fertility Agents/ae [ Adverse Effects]	1461
6	Exp Fertilization in Vitro/ae, ct, de, sn [Adverse Effects, Contraindications, Drug Effects, Statistics & Numerical Data]	2088
7	Exp Sperm injections, Intracytoplasmic/ ae, ct, de, sn [Adverse Effects, Contraindications, Drug Effects, Statistics & Numerical Data]	430
8	Ovarian Induction/ae, ct, mt [Adverse Effects, Contraindications, Methods]	3901
9	(Ovarian induction or ovarian stimulation).mp.	3574
10	Follicle Stimulating Hormone/ae, ag, aa, ai [ Adverse Effects, Agonists, Analogs & Derivatives, Antagonists & Inhibitors]	488
11	exp Follicle Stimulating Hormone, beta Subunit/ae, aa, ai, de [Adverse Effects, Analogs & Derivatives, Antagonists & Inhibitors, Drug Effects]	13
12	exp Glycoprotein Hormones, alpha Subunit/ae, ag, ai [Adverse Effects, Agonists, Antagonists & Inhibitors]	12
13	Luteinizing Hormone/ae, ag, aa, ai [Adverse Effects, Agonists, Analogs & Derivatives, Antagonists & Inhibitors]	491
14	Tamoxifen/ae [ Adverse Effects]	2342
15	Aromatase Inhibitors/ae, aa, ct [ Adverse Effects, Analogs & Derivatives, Contraindications]	510
16	exp Estrogen Antagonists/ae, ag [Adverse Effects, Agonists]	3534
17	exp Chorionic Gonadotropin/ae, ag, aa, ct, de [ Adverse Effects, Agonists, Analogs & Derivatives, Contraindications, Drug Effects]	378
18	exp Gonadotropins, Pituitary/ae, ag [Adverse Effects, Agonists]	449
19	exp Gonadotropin-Releasing Hormone/ae, ag, aa, ct, de [ Adverse Effects, Agonists, Analogs & Derivatives, Contraindications, Drug Effects]	8170
20	exp Medroxyprogesterone Acetate/ae, ag, aa, ct [ Adverse Effects, Agonists, Analogs & Derivatives, Contraindications]	690
21	Bromocriptine/ae, aa, ct [Adverse Effects, Analogs & Derivatives, Contraindications]	800
22	Methylprednisolone/ae, aa, ct [ Adverse Effects, Analogs & Derivatives, Contraindications]	2294
23	Metformin/ae, aa, ct [ Adverse Effects, Analogs & Derivatives, Contraindications]	1113

24	(clomid or menopur or bravelle or in vitro maturation or assisted hatching).mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, protocol supplementary concept, rare disease supplementary concept, unique identifier]	2970
25	Tamoxifen.mp. or Tamox*.tw. or (letrozol or letrozole or Sandoz or femara or repronex or gonadotropin alpha or follitropin alpha or puregon or follitropin beta or luveris or lutropin or ovidrel or gonadotropin chorionic or pregnyl or cetrotide or cetrorelix acetate or ganirelix or GnRH antagonist or ganirelix acetate or orgalutran or lupron or agonist GnRH or eligard or synarel or superfact or Medroxyprogesterone or Metformin).mp.	40995
26	exp Eye Abnormalities/co, em, ep [Complications, Embryology, Epidemiology]	2076
27	Congenital Abnormalities/ah, co, cn, de, em, ep, pc [Anatomy & Histology, Complications, Congenital, Drug Effects, Embryology, Epidemiology, Prevention & Control]	6728
28	Abnormalities, Drug-Induced/co, em, ep [Complications, Embryology, Epidemiology]	1716
29	Abnormalities, Multiple/co, cn, em, ep [Complications, Congenital, Embryology, Epidemiology]	2840
30	exp Cardiovascular Abnormalities/co, em, ep [Complications, Embryology, Epidemiology]	40267
31	exp Musculoskeletal Abnormalities/co, em, ep [Complications, Embryology, Epidemiology]	14480
32	Lymphatic Abnormalities/co, et, pc [Complications, Etiology, Prevention & Control]	28
33	Respiratory System Abnormalities/co, em, ep, et [Complications, Embryology, Epidemiology, Etiology]	70
34	Urogenital Abnormalities/co, em, ep [Complications, Embryology, Epidemiology]	287
35	exp Stomatognathic System Abnormalities/co, ep [Complications, Epidemiology]	7629
36	Jaw Abnormalities/co, cn, em, ep [Complications, Congenital, Embryology, Epidemiology]	339
37	Pregnancy Outcome/ep [Epidemiology]	3073
38	(Abnormalies or congenital malformation? or birth defect or multiple birth or Twins or triplet or higher order pregnancy).mp.	60002
39	Exp Pregnancy, Twin/ de, sn [ Drug Effects, Statistics & Numerical Data]	24
40	exp Pregnancy, Multiple/de, sn [Drug Effects, Statistics & Numerical Data]	698
41	Abnormalities, Drug-Induced/ep, et [ Epidemiology, Etiology]	5907
42	Exp chromosome aberrations/ de, ep, et, pc, sn [ Drug Effects, Epidemiology, Etiology, Prevention & Control, Statistics & Numerical Data]	4318
43	26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39 or 40 or 41 or 42	135404

<b>44</b>	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9	10411
<b>45</b>	10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 2422 or 23 or 24 or 25	56092
<b>46</b>	43 and 44	972
<b>47</b>	44 and 45	2932
<b>48</b>	43 and 47	140
<b>49</b>	46 or 48	972
<b>50</b>	49 not (case report or efficacy or cancer or tumor or correlation).mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject headings word, protocol supplementary concept, rare disease supplementary concept, unique identifier]	869
<b>51</b>	remove duplicates from 50	841
<b>52</b>	limit 51 to (humans and (english or french))	743

## Research Strategy steps on MEDLINE updated to December 10, 2014

#	Searches	Results
1	exp Insemination, Artificial/ae, ct [Adverse Effects, Contraindications]	214
2	Reproductive Techniques/ae, ct [Adverse Effects, Contraindications]	140
3	exp Reproductive Techniques, Assisted/ae, ct [Adverse Effects, Contraindications]	3143
4	Reproductive Control Agents/ae [Adverse Effects]	28
5	exp Fertility Agents/ae [ Adverse Effects]	1589
6	exp Fertilization in Vitro/ae, ct, de, sn [Adverse Effects, Contraindications, Drug Effects, Statistics & Numerical Data]	2353
7	exp Sperm injections, Intracytoplasmic/ae, ct, de, sn [Adverse Effects, Contraindications, Drug Effects, Statistics & Numerical Data]	496
8	exp Ovulation Induction/ae, ct, mt, sn [Adverse Effects, Contraindications, Methods, Statistics & Numerical Data]	4418
9	(Ovarian induction or ovarian stimulation).mp.	4147
10	Follicle Stimulating Hormone/ae, ag, aa, ai [ Adverse Effects, Agonists, Analogs & Derivatives, Antagonists & Inhibitors]	498
11	exp Follicle Stimulating Hormone, beta Subunit/ae, aa, ai, de [Adverse Effects, Analogs & Derivatives, Antagonists & Inhibitors, Drug Effects]	13
12	exp Glycoprotein Hormones, alpha Subunit/ae, ag, ai [Adverse Effects, Agonists, Antagonists & Inhibitors]	12
13	Luteinizing Hormone/ae, ag, aa, ai [Adverse Effects, Agonists, Analogs & Derivatives, Antagonists & Inhibitors]	504
14	Tamoxifen/ae [ Adverse Effects]	2541
15	Aromatase Inhibitors/ae, aa, ct [ Adverse Effects, Analogs & Derivatives, Contraindications]	673
16	exp Estrogen Antagonists/ae, ag [Adverse Effects, Agonists]	3793
17	exp Chorionic Gonadotropin/ae, ag, aa, ct, de [ Adverse Effects, Agonists, Analogs & Derivatives, Contraindications, Drug Effects]	412
18	exp Gonadotropins, Pituitary/ae, ag [Adverse Effects, Agonists]	476
19	exp Gonadotropin-Releasing Hormone/ae, ag, aa, ct, de [ Adverse Effects, Agonists, Analogs & Derivatives, Contraindications, Drug Effects]	8752
20	exp Medroxyprogesterone Acetate/ae, ag, aa, ct [ Adverse Effects, Agonists, Analogs & Derivatives, Contraindications]	801
21	Methylprednisolone/ae, aa, ct [ Adverse Effects, Analogs & Derivatives, Contraindications]	2471
22	Metformin/ae, aa, ct [ Adverse Effects, Analogs & Derivatives, Contraindications]	1331
23	(clomid or menopur or bravelle or in vitro maturation or assisted hatching).mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, keyword heading word, protocol supplementary	3407

	concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier]	
24	Tamoxifen.mp. or Tamox*.tw. or (letrozol or letrozole or Sandoz or femara or repronex or gonadotropin alpha or follitropin alpha or puregon or follitropin beta or luvetris or lutropin or ovidrel or gonadotropin chorionic or pregnyl or cetrotide or cetrotrel acetate or ganirelix or GnRH antagonist or ganirelix acetate or orgalutran or lupron or agonist GnRH or eligard or synarel or superfact or Medroxyprogesterone or Metformin).mp.	47099
25	exp Eye Abnormalities/co, em, ep [Complications, Embryology, Epidemiology]	2230
26	Congenital Abnormalities/ah, co, cn, de, em, ep, pc [Anatomy & Histology, Complications, Congenital, Drug Effects, Embryology, Epidemiology, Prevention & Control]	7134
27	Abnormalities, Drug-Induced/co, em, ep [Complications, Embryology, Epidemiology]	1854
28	Abnormalities, Multiple/co, cn, em, ep [Complications, Congenital, Embryology, Epidemiology]	2999
29	exp Cardiovascular Abnormalities/co, em, ep [Complications, Embryology, Epidemiology]	44167
30	exp Musculoskeletal Abnormalities/co, em, ep [Complications, Embryology, Epidemiology]	15507
31	Lymphatic Abnormalities/co, et, pc [Complications, Etiology, Prevention & Control]	42
32	Respiratory System Abnormalities/co, em, ep, et [Complications, Embryology, Epidemiology, Etiology]	84
33	Urogenital Abnormalities/co, em, ep [Complications, Embryology, Epidemiology]	360
34	exp Stomatognathic System Abnormalities/co, ep [Complications, Epidemiology]	8121
35	Jaw Abnormalities/co, cn, em, ep [Complications, Congenital, Embryology, Epidemiology]	330
36	Pregnancy Outcome/ep [Epidemiology]	3739
37	exp chromosome aberrations/de, ep, et, pc, sn [ Drug Effects, Epidemiology, Etiology, Prevention & Control, Statistics & Numerical Data]	4589
38	(Abnormalies or congenital malformation? or birth defect or multiple birth or Twins or triplet or higher order pregnancy).mp.	66825
39	exp Pregnancy, Twin/de, sn [ Drug Effects, Statistics & Numerical Data]	90
40	exp Pregnancy, Multiple/de, sn [Drug Effects, Statistics & Numerical Data]	839
41	exp Triplets/sn [Statistics & Numerical Data]	87
42	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24	71161

<b>43</b>	25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39 or 40 or 41	144421
<b>44</b>	42 and 43	1273
<b>45</b>	44 not (case report or efficacy or effectiveness or cryopreservation or qualitative or cancer or tumor or correlation or autism or preterm or gynecomastia or asthma or diabetes or endocrinology or angiogenic or mental or autoimmune or preeclampsia or ultrasound or breech or insulin or sclerosis or embryo transfer or lifestyle or socioeconomic or epilepsy or deletion or anti-Mllerian or NUR77 or regulate or regulation or endocrine or sex or editor or mismatch or binovular or asphyxia or second try or blastocyst or mutation or mutations or mechanism or mechanisms or moral or pattern or nutrition).mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier]	452
<b>46</b>	limit 45 to (humans and yr="2012 - 2014" and (english or french) and humans)	53
<b>47</b>	remove duplicates from 46	48

Two eligible articles in MEDLINE update not available in EMBASE:

1. Yanagisawa S et al 2014: IVF vs. OS/IUI/NC. No comparator with any MCM. Excluded
2. Ben-Ami I et al. 2011: IVF/ISCI group. Included

### Research Strategy steps on EMBASE from 1974 to September 2012

#	Searches	Results
1	luteinizing hormone/ae, ct, cb, cm, dt [Adverse Drug Reaction, Clinical Trial, Drug Combination, Drug Comparison, Drug Therapy]	615
2	tamoxifen citrate/ae, ct, cb, cm, dt, po [Adverse Drug Reaction, Clinical Trial, Drug Combination, Drug Comparison, Drug Therapy, Oral Drug Administration]	679
3	exp letrozole/ae, ct, cb, cm, dt, po [Adverse Drug Reaction, Clinical Trial, Drug Combination, Drug Comparison, Drug Therapy, Oral Drug Administration]	4649
4	aromatase inhibitor/ae, ct, cb, cm, dt, po [Adverse Drug Reaction, Clinical Trial, Drug Combination, Drug Comparison, Drug Therapy, Oral Drug Administration]	5786
5	medroxyprogesterone/ae, ct, cb, cm, dt, ut, va, iv, po, th [Adverse Drug Reaction, Clinical Trial, Drug Combination, Drug Comparison, Drug Therapy, Intrauterine Drug Administration, Intravaginal Drug Administration, Intravenous Drug Administration, Oral Drug Administration, Therapy]	2283
6	medroxyprogesterone acetate/ae, ct, cb, cm, dt [Adverse Drug Reaction, Clinical Trial, Drug Combination, Drug Comparison, Drug Therapy]	7080
7	bromocriptine/ae, ct, cb, cm, dt, po [Adverse Drug Reaction, Clinical Trial, Drug Combination, Drug Comparison, Drug Therapy, Oral Drug Administration]	9061
8	bromocriptine mesilate/ae, ct, cb, cm, dt, po [Adverse Drug Reaction, Clinical Trial, Drug Combination, Drug Comparison, Drug Therapy, Oral Drug Administration]	464
9	metformin/ae, ct, cb, cm [Adverse Drug Reaction, Clinical Trial, Drug Combination, Drug Comparison]	10722
10	antiestrogen/ae, ct, cb, cm, dt, im, po [Adverse Drug Reaction, Clinical Trial, Drug Combination, Drug Comparison, Drug Therapy, Intramuscular Drug Administration, Oral Drug Administration]	3339
11	Tamoxifen.mp. or Tamox*.tw. or (letrozol or letrozole or Sandoz or femara or repronex or gonaf-f or follitropin alpha or puregon or follitropin beta or luvris or lutropin or ovidrel or gonadotropin chorionic or pregnyl or cetrotide or cetorelix acetate or ganirelix or GnRH antagonist or ganirelix acetate or orgalutran or lupron or agonist GnRH or eligard or synarel or superfact or Medroxyprogesterone or Metformin).mp.	127958
12	Ovarian stimulation.mp.	5378
13	exp artificial insemination/ae, th [Adverse Drug Reaction, Therapy]	83
14	exp fertilization in vitro/ae [Adverse Drug Reaction]	209
15	exp intracytoplasmic sperm injection/ae [Adverse Drug Reaction]	57
16	exp intrauterine insemination/	2517

17	exp oocyte donation/ae [Adverse Drug Reaction]	40
18	exp ovulation induction/ae [Adverse Drug Reaction]	135
19	exp infertility therapy/ae [Adverse Drug Reaction]	666
20	Reproductive Techniques.mp.	1644
21	exp subfertility/dt, ep, si, th [Drug Therapy, Epidemiology, Side Effect, Therapy]	472
22	female infertility/dm, dt, ep, si, th [Disease Management, Drug Therapy, Epidemiology, Side Effect, Therapy]	9011
23	infertility therapy.mp.	11683
24	exp fertility promoting agent/ae, ct, cb, cm, dt, po, sc [Adverse Drug Reaction, Clinical Trial, Drug Combination, Drug Comparison, Drug Therapy, Administration, Drug Administration]	17596
25	exp multiple malformation syndrome/ ep, et, pc, si [Epidemiology, Etiology, Prevention, Side Effect]	5177
26	exp birth defect/ep, et, pc, si [Epidemiology, Etiology, Prevention, Side Effect]	1119
27	(Abnormalies or congenital malformation? or birth defect or multiple birth or Twins or triplet or higher order pregnancy).mp.	279312
28	exp pregnancy outcome/ep [Epidemiology, Etiology]	920
29	exp monozygotic twins/ or exp dizygotic twins/ or exp twins/	31577
30	exp multiple pregnancy/ cn, dt, ep, et, pc, si [ Congenital Disorder, Drug Therapy, Epidemiology, Etiology, Prevention, Side Effect]	966
31	exp Eye malformation/ep, et, si [Epidemiology, Etiology, Side Effect]	2932
32	Exp congenital disorder/ep, et, si [Epidemiology, Etiology, Side Effect]	90885
33	exp congenital malformation/ep, et, si [Epidemiology, Etiology, Side Effect]	64669
34	exp cardiovascular malformation/ ep, et, si [Epidemiology, Etiology, Side Effect]	8989
35	exp musculoskeletal system malformation/ ep, et, si [Epidemiology, Etiology, Side Effect]	7787
36	exp lymphatic system disease/ ep, et, si [Epidemiology, Etiology, Side Effect]	57671
37	Exp respiratory tract malformation/ ep, et, si [Epidemiology, Etiology, Side Effect]	3023
38	Exp urogenital tract malformation/ ep, et, si [Epidemiology, Etiology, Side Effect]	6824
39	Exp mouth malformation/ ep, et, si [Epidemiology, Etiology, Side Effect]	6268
40	Exp birth injury/ ep, et, si [Epidemiology, Etiology, Side Effect]	760
41	Exp chromosome disorder / ep, et, si [Epidemiology, Etiology, Side Effect]	4164
42	Exp chromosome aberration / ep, et, si [Epidemiology, Etiology, Side Effect]	7635



<b>43</b>	Exp jaw malformation/ ep, et, si [Epidemiology, Etiology, Side Effect]	1108
<b>44</b>	Exp twin pregnancy/ ep, pc, si [Epidemiology, Prevention, Side Effect]	222
<b>45</b>	25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39 or 40 or 41 or 42 or 43 or 44	329414
<b>46</b>	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11	140237
<b>47</b>	12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24	38407
<b>48</b>	45 and 47	2748
<b>49</b>	46 and 47	6627
<b>50</b>	45 and 49	470
<b>51</b>	48 or 50	2748
<b>52</b>	51 not (case report or efficacy or cancer or tumor or correlation).mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, device trade name, keyword]	1878
<b>53</b>	limit 52 to (human and embase and (english or french))	1229

**Research Strategy steps on EMBASE updated to December 10, 2014**

#	Searches	Results
1	luteinizing hormone/ae, ct, cb, cm, dt [Adverse Drug Reaction, Clinical Trial, Drug Combination, Drug Comparison, Drug Therapy]	615
2	tamoxifen citrate/ae, ct, cb, cm, dt, po [Adverse Drug Reaction, Clinical Trial, Drug Combination, Drug Comparison, Drug Therapy, Oral Drug Administration]	726
3	exp letrozole/ae, ct, cb, cm, dt, po [Adverse Drug Reaction, Clinical Trial, Drug Combination, Drug Comparison, Drug Therapy, Oral Drug Administration]	5485
4	aromatase inhibitor/ae, ct, cb, cm, dt, po [Adverse Drug Reaction, Clinical Trial, Drug Combination, Drug Comparison, Drug Therapy, Oral Drug Administration]	6343
5	medroxyprogesterone/ae, ct, cb, cm, dt, ut, va, iv, po, th [Adverse Drug Reaction, Clinical Trial, Drug Combination, Drug Comparison, Drug Therapy, Intrauterine Drug Administration, Intravaginal Drug Administration, Intravenous Drug Administration, Oral Drug Administration, Therapy]	2254
6	medroxyprogesterone acetate/ae, ct, cb, cm, dt [Adverse Drug Reaction, Clinical Trial, Drug Combination, Drug Comparison, Drug Therapy]	7324
7	bromocriptine/ae, ct, cb, cm, dt, po [Adverse Drug Reaction, Clinical Trial, Drug Combination, Drug Comparison, Drug Therapy, Oral Drug Administration]	9064
8	bromocriptine mesilate/ae, ct, cb, cm, dt, po [Adverse Drug Reaction, Clinical Trial, Drug Combination, Drug Comparison, Drug Therapy, Oral Drug Administration]	485
9	metformin/ae, ct, cb, cm [Adverse Drug Reaction, Clinical Trial, Drug Combination, Drug Comparison]	12870
10	antiestrogen/ae, ct, cb, cm, dt, im, po [Adverse Drug Reaction, Clinical Trial, Drug Combination, Drug Comparison, Drug Therapy, Intramuscular Drug Administration, Oral Drug Administration]	3247
11	Tamoxifen.mp. or Tamox*.tw. or (letrozol or letrozole or Sandoz or femara or repronex or gonaf-f or follitropin alpha or puregon or follitropin beta or luvris or lutropin or ovidrel or gonadotropin chorionic or pregnyl or cetrotide or cetorelix acetate or ganirelix or GnRH antagonist or ganirelix acetate or orgalutran or lupron or agonist GnRH or eligard or synarel or superfact or Medroxyprogesterone or Metformin).mp.	142127
12	Ovarian stimulation.mp.	6350

13	exp artificial insemination/ae, th [Adverse Drug Reaction, Therapy]	78
14	exp intrauterine insemination/	3034
15	exp oocyte donation/ae [Adverse Drug Reaction]	36
16	exp ovulation induction/ae [Adverse Drug Reaction]	113
17	exp infertility therapy/ae [Adverse Drug Reaction]	584
18	Reproductive Techniques.mp.	1981
19	exp subfertility/dt, ep, si, th [Drug Therapy, Epidemiology, Side Effect, Therapy]	527
20	female infertility/dm, dt, ep, si, th [Disease Management, Drug Therapy, Epidemiology, Side Effect, Therapy]	9193
21	infertility therapy.mp.	13301
22	exp fertility promoting agent/ae, ct, cb, cm, dt, po, sc [Adverse Drug Reaction, Clinical Trial, Drug Combination, Drug Comparison, Drug Therapy, Administration, Drug Administration]	15903
23	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22	186920
24	exp birth defect/ep, et, pc, si [Epidemiology, Etiology, Prevention, Side Effect]	2114
25	(Abnormalies or congenital malformation? or birth defect or multiple birth or Twins or triplet or higher order pregnancy).mp.	192963
26	exp Eye malformation/ep, et, si [Epidemiology, Etiology, Side Effect]	3130
27	exp congenital disorder/ep, et, si [Epidemiology, Etiology, Side Effect]	92803
28	exp congenital malformation/ep, et, si [Epidemiology, Etiology, Side Effect]	65464
29	29. exp cardiovascular malformation/ep, et, si [Epidemiology, Etiology, Side Effect]	9280
30	exp musculoskeletal system malformation/ep, et, si [Epidemiology, Etiology, Side Effect]	7928
31	exp lymphatic system disease/ep, et, si [Epidemiology, Etiology, Side Effect]	59163
32	exp respiratory tract malformation/ep, et, si [Epidemiology, Etiology, Side Effect]	2957
33	exp urogenital tract malformation/ep, et, si [Epidemiology, Etiology, Side Effect]	7709
34	exp mouth malformation/ep, et, si [Epidemiology, Etiology, Side Effect]	6620
35	exp chromosome disorder/ep, et, si [Epidemiology, Etiology, Side Effect]	4000

<b>36</b>	exp chromosome aberration/ep, et, si [Epidemiology, Etiology, Side Effect]	7834
<b>37</b>	exp jaw malformation/ep, et, si [Epidemiology, Etiology, Side Effect]	1164
<b>38</b>	exp birth injury/ep, et, si [Epidemiology, Etiology, Side Effect]	706
<b>39</b>	24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38	332874
<b>40</b>	exp multiple pregnancy/cn, dt, ep, et, pc, si [ Congenital Disorder, Drug Therapy, Epidemiology, Etiology, Prevention, Side Effect]	993
<b>41</b>	exp monozygotic twins/ or exp dizygotic twins/ or exp twins/	34181
<b>42</b>	exp twin pregnancy/ep, pc, si [Epidemiology, Prevention, Side Effect]	233
<b>43</b>	multiplicity.mp.	15578
<b>44</b>	40 or 41 or 42 or 43	50618
<b>45</b>	23 and 39	4888
<b>46</b>	23 and 44	1170
<b>47</b>	45 or 46	5323
<b>48</b>	47 not (case report or efficacy or effectiveness or cryopreservation or qualitative or cancer or tumor or correlation or autism or preterm or gynecomastia or asthma or diabetes or endocrinology or angiogenic or mental or autoimmune or preeclampsia or ultrasound or breech or insulin or sclerosis or embryo transfer or lifestyle or socioeconomic or epilepsy or deletion or anti-Mllerian or NUR77 or regulate or regulation or endocrine or sex or editor or mismatch or binovular or asphyxia or second try or blastocyst or mutation or mutations or mechanism or mechanisms or moral or pattern or nutrition).mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword]	901
<b>49</b>	limit 48 to (human and (english or french) and yr="2012 - Current")	80

Fourteen eligible articles after EMBASE update:

1. Tararbit K, 2014: more than one MAR group. Included as an update of Tararbit et al 2011
2. Kelley-Quon L. et al 2013: more than one MAR group. Included
3. Poon WB. Et al 2013: more than one MAR group. Included
4. Farhi. A et al 2013: IVF/ICSI group. Included

5. Ooki, S. 2013: IVF/ICSI group. Included
6. Zwink, N et al 2012: IVF/ICSI group. Included
7. Zwink, N et al 2013: IVF/ICSI group. Included
8. Kermani, RM et al 2012: IVF/ICSI group. Included
9. Dal Canto M et al 2012: IVF/ICSI group. Included
10. Cabello Yolanda et al 2012: IVF group. Included
11. Choudhary M et al 2012: conference abstract, full text not available Excluded
12. Stegman, B et al 2013: IVF/ICSI group. Included
13. Panagiotopoulou et al 2013: IVF/ICSI group. Included
14. Moses, X J Ethan et al 2014: IVF group. Included

**Research Strategy steps on Cochrane Central Register of Controlled Trials from 1966 to December 10, 2012**

#	Searches	Results
1	fertility promoting agent.mp. [mp= title, original title, abstract, mesh headings, heading words, keyword]	2
2	luteinizing hormone.mp. [mp= title, original title, abstract, mesh headings, heading words, keyword]	2122
3	tamoxifen citrate.mp. [mp= title, original title, abstract, mesh headings, heading words, keyword]	37
4	letrozole.mp. [mp= title, original title, abstract, mesh headings, heading words, keyword]	358
5	aromatase inhibitor.mp. [mp= title, original title, abstract, mesh headings, heading words, keyword]	311
6	medroxyprogesterone.mp. [mp= title, original title, abstract, mesh headings, heading words, keyword]	1490
7	medroxyprogesterone acetate.mp. [mp= title, original title, abstract, mesh headings, heading words, keyword]	1316
8	bromocriptine.mp. [mp= title, original title, abstract, mesh headings, heading words, keyword]	767
9	bromocriptine mesilate.mp. [mp= title, original title, abstract, mesh headings, heading words, keyword]	29
10	metformin.mp. [mp= title, original title, abstract, mesh headings, heading words, keyword]	1658
11	antiestrogen.mp. [mp= title, original title, abstract, mesh headings, heading words, keyword]	157
12	ovarian stimulation.mp. [mp= title, original title, abstract, mesh headings, heading words, keyword]	678
13	artificial insemination.mp. [mp= title, original title, abstract, mesh headings, heading words, keyword]	67
14	fertilization in vitro.mp. [mp= title, original title, abstract, mesh headings, heading words, keyword]	1485
15	intracytoplasmic sperm injection.mp. [mp= title, original title, abstract, mesh headings, heading words, keyword]	438
16	intrauterine insemination.mp. [mp= title, original title, abstract, mesh headings, heading words, keyword]	384
17	ovulation induction.mp. [mp= title, original title, abstract, mesh headings, heading words, keyword]	1147
18	subfertility.mp. [mp= title, original title, abstract, mesh headings, heading words, keyword]	83
19	female infertility.mp. [mp= title, original title, abstract, mesh headings, heading words, keyword]	126
20	Tamoxifen.mp. or Tamox*.tw. or (letrozol or letrozole or Sandoz or femara or repronex or gonaf or follitropin alpha or puregon or follitropin beta or luvris or lutropin or ovidrel or gonadotropin	6776

	chorionic or pregnyl or cetrotide or cetrorelix acetate or ganirelix or GnRH antagonist or ganirelix acetate or orgalutran or lupron or agonist GnRH or eligard or synarel or superfact or Medroxyprogesterone or Metformin).mp.	
<b>21</b>	birth defect.mp. [mp= title, original title, abstract, mesh headings, heading words, keyword]	11
<b>22</b>	birth injury.mp. [mp= title, original title, abstract, mesh headings, heading words, keyword]	8
<b>23</b>	congenital disorder.mp. [mp= title, original title, abstract, mesh headings, heading words, keyword]	113
<b>24</b>	chromosome disorder.mp. [mp= title, original title, abstract, mesh headings, heading words, keyword]	0
<b>25</b>	congenital malformation.mp. [mp= title, original title, abstract, mesh headings, heading words, keyword]	35
<b>26</b>	multiple pregnancy.mp. [mp= title, original title, abstract, mesh headings, heading words, keyword]	103
<b>27</b>	pregnancy outcome.mp. [mp= title, original title, abstract, mesh headings, heading words, keyword]	2239
<b>28</b>	(Abnormalies or congenital malformation or birth defect or multiple birth or Twins or triplet or higher order pregnancy).mp. [mp= title, original title, abstract, mesh headings, heading words, keyword]	381
<b>29</b>	21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28	2744
<b>30</b>	2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20	9632
<b>31</b>	1 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19	2871
<b>32</b>	29 and 31	525
<b>33</b>	30 and 31	853
<b>34</b>	29 and 33	149
<b>35</b>	32 and 34	525
<b>36</b>	35 not (efficacy or cancer or tumor or correlation).mp. [mp= title, original title, abstract, mesh headings, heading words, keyword]	424
<b>37</b>	limit 36 to ("cochrane drugs and alcohol group" or "cochrane ear nose and throat disorders group" or "cochrane menstrual disorders and subfertility group" or cochrane neonatal group or "cochrane pregnancy and childbirth group" or cochrane public health group)	301
<b>38</b>	37 not (cost or catheter). mp. [mp= title, original title, abstract, mesh headings, heading words, keyword]	271

**Research Strategy steps on Cochrane Central Register of Controlled Trials updated to December 10, 2014**

#	Searches	Results
1	fertility promoting agent.mp. [mp= title, original title, abstract, mesh headings, heading words, keyword]	23
2	luteinizing hormone.mp. [mp= title, original title, abstract, mesh headings, heading words, keyword]	2292
3	tamoxifen citrate.mp. [mp= title, original title, abstract, mesh headings, heading words, keyword]	35
4	letrozole.mp. [mp= title, original title, abstract, mesh headings, heading words, keyword]	528
5	aromatase inhibitor.mp. [mp= title, original title, abstract, mesh headings, heading words, keyword]	416
6	medroxyprogesterone.mp. [mp= title, original title, abstract, mesh headings, heading words, keyword]	1584
7	medroxyprogesterone acetate.mp. [mp= title, original title, abstract, mesh headings, heading words, keyword]	1397
8	bromocriptine.mp. [mp= title, original title, abstract, mesh headings, heading words, keyword]	781
9	bromocriptine mesilate.mp. [mp= title, original title, abstract, mesh headings, heading words, keyword]	22
10	metformin.mp. [mp= title, original title, abstract, mesh headings, heading words, keyword]	2509
11	antiestrogen.mp. [mp= title, original title, abstract, mesh headings, heading words, keyword]	167
12	ovarian stimulation.mp. [mp= title, original title, abstract, mesh headings, heading words, keyword]	848
13	artificial insemination.mp. [mp= title, original title, abstract, mesh headings, heading words, keyword]	132
14	fertilization in vitro.mp. [mp= title, original title, abstract, mesh headings, heading words, keyword]	1665
15	intracytoplasmic sperm injection.mp. [mp= title, original title, abstract, mesh headings, heading words, keyword]	659
16	intrauterine insemination.mp. [mp= title, original title, abstract, mesh headings, heading words, keyword]	477
17	ovulation induction.mp. [mp= title, original title, abstract, mesh headings, heading words, keyword]	1332
18	subfertility.mp. [mp= title, original title, abstract, mesh headings, heading words, keyword]	361
19	female infertility.mp. [mp= title, original title, abstract, mesh headings, heading words, keyword]	228
20	Tamoxifen.mp. or Tamox*.tw. or (letrozol or letrozole or Sandoz or femara or repronex or gonaf-f or follitropin alpha or puregon or follitropin beta or luvris or lutropin or ovidrel or gonadotropin chorionic or pregnyl or cetrotide or cetorelix acetate or ganirelix or GnRH antagonist or ganirelix acetate or orgalutran or lupron or agonist	8119



	GnRH or eligard or synarel or superfact or Medroxyprogesterone or Metformin).mp.	
<b>21</b>	birth defect.mp. [mp= title, original title, abstract, mesh headings, heading words, keyword]	22
<b>22</b>	birth injury.mp. [mp= title, original title, abstract, mesh headings, heading words, keyword]	14
<b>23</b>	congenital disorder.mp. [mp= title, original title, abstract, mesh headings, heading words, keyword]	174
<b>24</b>	chromosome disorder.mp. [mp= title, original title, abstract, mesh headings, heading words, keyword]	1
<b>25</b>	congenital malformation.mp. [mp= title, original title, abstract, mesh headings, heading words, keyword]	58
<b>26</b>	multiple pregnancy.mp. [mp= title, original title, abstract, mesh headings, heading words, keyword]	143
<b>27</b>	pregnancy outcome.mp. [mp= title, original title, abstract, mesh headings, heading words, keyword]	2723
<b>28</b>	(Abnormalies or congenital malformation or birth defect or multiple birth or Twins or triplet or higher order pregnancy).mp. [mp= title, original title, abstract, mesh headings, heading words, keyword]	499
<b>29</b>	21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28	3411
<b>30</b>	2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20	13848
<b>31</b>	1 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19	3632
<b>32</b>	29 and 31	525
<b>33</b>	30 and 31	3622
<b>34</b>	29 and 33	631
<b>35</b>	32 and 34	525
<b>36</b>	35 not (efficacy or cancer or tumor or correlation or cost or catheter or microdose or morphologically or cryopreservation or melatonin or sclerotherapy or caesarean or congntive or cervical or anti-mullerian or laparoscopic or herbal or electro or acupuncture or metaphase or diameter).mp. [mp= title, original title, abstract, mesh headings, heading words, keyword]	351
<b>37</b>	limit 36 to ("cochrane drugs and alcohol group" or "cochrane ear nose and throat disorders group" or "cochrane menstrual disorders and subfertility group" or cochrane neonatal group or "cochrane pregnancy and childbirth group" or cochrane public health group)	230
<b>38</b>	37 not (). mp. [mp= title, original title, abstract, mesh headings, heading words, keyword]	14

One eligible study not available on MEDLINE and EMBASE

1. Begum RB et al 2013: on ovarian stimulations protocols. No outcomes in the study groups (0 events). Excluded

### 5.3.8.2 Supplement 2: Excluded Studies with reasons

**Table S1.** Excluded articles among eligible studies on ovarian stimulation use and reasons of exclusion

<b>Reasons of exclusion (number of studies)</b>	<b>First author, publication year</b>
<b>Number of studies in OS group (n=38)</b>	N/A
<b>Total excluded with reasons (n=16)</b>	N/A
<b>No comparison group (n=9)</b>	Abu-Heija, 1995[1]; Ahlgren, M, 1976[2]; Correy, JF 1982[3]; Karow, WG 1968[4], Papaleo, E 2007[5]; Rein, MS 1990[6] ; Spadoni, LR 1974 [7] ; Van Santbrink, EJP 1995[8]; Yanagisawa, S 2013 [9]
<b>No outcome in one of the groups (n=1)</b>	Begum RB, 2013
<b>Medication not indicated for infertility (n=2)</b>	Berinder K, 2007[10]; Martinez-Frias, ML 1998[11]
<b>No exposure information (n=1)</b>	Jaques AM, 2010[12]
<b>Comparison groups based on the etiology of the infertility (n=1)</b>	Ron-el R, 1989 [13]
<b>Conference abstract, full text not available (n=1)</b>	Choudhary M, 2012
<b>Overlapping data (n=1)</b>	Duwe, K. N. 2010[14] (data on CC overlapping with Reefhuis et al 2011[15], data on IVF will be used) not excluded from the meta-analysis

OS: ovarian stimulation; N/A: not applicable; CC: clomiphene citrate; IVF: in vitro fertilization.

**Table S2.** Excluded articles among eligible studies on intrauterine insemination use and reasons of exclusion

<b>Reasons of exclusion (number of studies)</b>	<b>First author, publication year</b>
<b>Number of studies in IUI group (n=21)</b>	N/A
<b>Articles excluded with reasons (n=10)</b>	N/A
<b>No comparison group (n=2)</b>	Papageorgiou T C, 2004 [16]; Scemama H [17], 1995
<b>No outcome in one of the groups (n=1)</b>	Badawy A, 2009[18]
<b>Overlapping data (n=1)</b>	Steures P, 2007 [19] (Overlapping with Steures P, 2006[20]) and no events in one of the groups
<b>No outcome information (n=1)</b>	Ombelet W, 2006[21]
<b>Dosage comparison (n=1)</b>	Check JH, 1993[22]
<b>Comparison groups based on the etiology of the infertility or donor gametes: (n=2)</b>	Ahinko-Hakamaa, K 2007[23]; Garrido, N 2007[24]
<b>Comparison groups based on previous treatments (n=2)</b>	Antman AM, 2002 [25]; Dickey RP, 2004 [26]

N/A: not applicable; IUI: intrauterine insemination.

**Table S3.** Excluded articles among eligible studies on more than one medically assisted reproduction (MAR) use and reasons of exclusion

<b>Reasons of exclusion (number of studies)</b>	<b>First author, publication year</b>
<b>Number of studies in more than one MAR group (n=39)</b>	N/A
<b>Total excluded with reasons (n=13)</b>	N/A
<b>No comparison group (n=1)</b>	Arendt, 2010
<b>No outcome data (n=4)</b>	Bensdorp AJ, 2009[27]; Katsoff B, 2006[28]; Stewart JE, 2002[29]; Maman E, 1998[30]
<b>Full next not available (n=1)</b>	Daubeney PEF, 2012[31]
<b>Insufficient data to compute the estimates (n=5)</b>	Chow JS, 2001[32]; Cook JL, 2011[33]; DeMouzon J, 2007[34]; Derom R, 1991[35]; Tarlatzis BC, 2000[36]
<b>The outcome group include minor congenital malformations (n=1)</b>	Ho, C. H. [37]
<b>Study update (n=1)</b>	Tararbit, K. et al 2011[38] replaced by Tararbit, K. et al 2013[39]

N/A: not applicable; MAR: medically assisted reproduction (any type of fertility treatment)

### 5.3.8.3 Supplement 3: Quality assessment of the included studies

**Table S4.** Risk of bias representing the authors' judgements about each risk of bias item for the included Randomized Clinical Trial across the domains of the the Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias.

#	Principal Author Journal, year	Random sequence generation	Allocation concealment	Blinding of participants and personnel*	Incomplete outcome data	Selective reporting	Other bias	General Risk of bias
1	Badawy, A. et al., 2009 [40]	+	?	+	+	+	-	Unclear
2	Bhattacharya, S et al 2008 [41]	+	+	-	+	+	?	Unclear
3	Czeizel, A. E. et al 1994 [42]	?	?	+	?	?	?	Unclear
4	Dankert, T. et al 2007 [43]	+	?	-	-	+	-	High
5	Legro, RS.et al 2007 [44]	+	+	+	+	+	+	Low
6	Yilmaz, B. et al 2006 [45]	+	?	+	+	+	?	Unclear
7	Bellver, J. et al 2010 [46]	+	+	+	+	+	-	High
8	Demiroglu, A. et al 2007 [47]	?	+	-	?	+	?	Unclear
9	Gerli, S. et al 2004 [48]	+	?	?	+	+	?	Unclear
10	Gomez-Palomares, JL. et al 2008 [49]	+	?	+	+	+	?	Unclear
11	Goverde, A J. et al 2005 [50]	?	?	+	+	?	?	Unclear
12	Goverde, A J. et al 2000 [51]	+	+	+	+	+	+	Low

<b>13</b>	Palomba, S. et al 2005 [52]	+	+	+	+	+	-	High
<b>14</b>	Sakhel, K. et al 2007[53]	+	-	+	+	+	?	Unclear
<b>15</b>	Steures, P. et al 2006 [20]	+	+	-	-	+	-	High
<b>16</b>	Steward, RG. et al 2011[54]	+	-	+	+	+	+	High
<b>17</b>	Zikopoulos, K. et al 1993[55]	?	?	-	?	+	?	Unclear

**Table S5 .** Newcastle-Ottawa quality assessment scale of the included observational study across the three main dimensions.

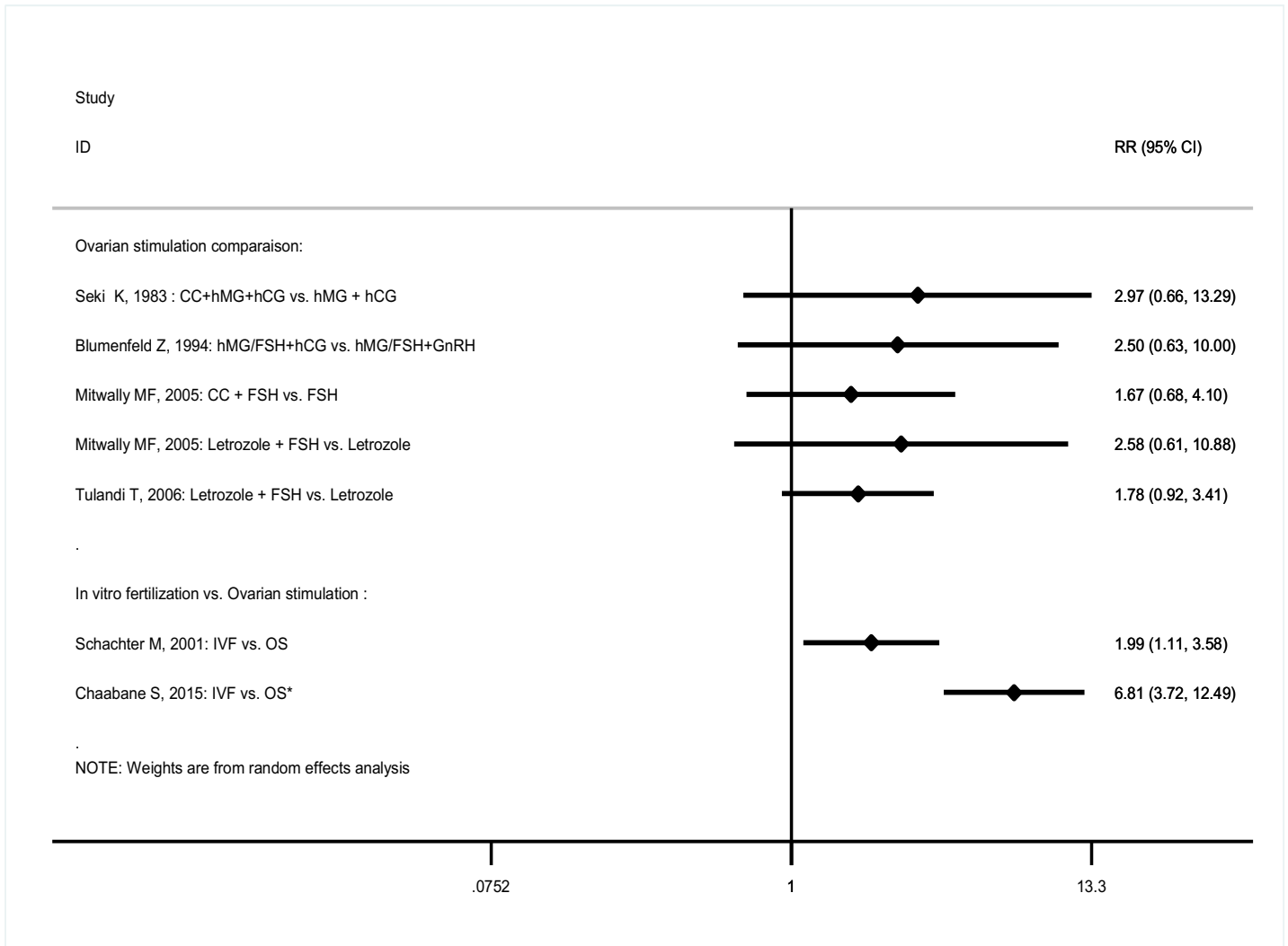
#	Principal Author Journal, year	Study design	Selection (max. 4) *****	Comparability (max. 2) **	Exposure/outcome (max. 3) ***	Final score
1	Forman, Rachel. et al 2007 [40]	Cohort	***	*	***	7
2	Gutarra-Vilchez R et al 2014 [41]	Case-control	***	**	***	8
3	Reefhuis, J. et al 2011 [15]	Case-control	**	none	*	3
4	Tulandi, T. et al 2006 [42]	Cohort	***	none	***	6
5	Addor, V. et al 1998 [43]	Cohort	***	none	**	5
6	Bánhidý, F. et al 2008 [44]	Case-control	*****	**	**	8
7	Chaabane, S. et al 2014 [45]	Case-control	***	**	*	6
8	Davies, M. J. et al 2012 [46]	Cohort	*****	*	***	8
9	El-Chaar, D. et al 2009 [47]	Cohort	*****	none	**	6
10	Kallen, B. et al 2005 [48]	Case-control	**	*	**	5
11	Kurachi, K. et al 1983 [49]	Cohort	***	none	**	5
12	Kuwata, T. 2004 [50]	Cohort	***	*	**	6
13	Lammer, J. 1995 [51]	Case-control	*****	*	*	6
14	Levene, M I. et al 1992 [52]	Case-control	**	none	*	3
15	Medveczky, E. et al 2004 [53]	Case-control	*****	*	**	7
16	Meijer, W M. et al 2006 [54]	Case-control	*****	none	***	7
17	Mills, J L. et al 1990 [55]	Case-control	*****	*	***	8
18	Milunsky, A. wet al 1990 [56]	Cohort	**	none	***	5
19	Murphy, M F G. et al 2006 [57]	Cohort	***	none	***	6
20	Reefhuis, J. 2003 [58]	Case-control	**	none	*	3
21	Shaw, G M. et al 1995 [59]	Case-control	***	none	**	5
22	Sorensen, H T. et al	Case-control	*****	**	***	9

	2005 [60]					
23	Tararbit, K. et al 2013 [39]	Case-control	**	*	***	6
24	Wu, Y W. et al 2006 [61]	Case-control	****	*	***	8
25	Werler, M M. et al 1994 [62]	Case-control	*	*	*	3
26	Whiteman, D. et al 2000 [63]	Case-control	**	*	*	4
27	Zhu, JL et al 2006 [64]	Cohort	***	*	***	7
28	Olson, C K. et al 2005 [65]	Cohort	***	*	**	6
29	Poon, W B. et al 2013 [66]	Cohort	**	none	**	4
30	Conway, D A. 2011 [67]	Case-control	**	none	*	3
31	Damgaard, I N. et al 2008 [68]	Cohort	***	*	**	6
32	Kelley-Quon, L. et al 2013 [69]	Cohort	***	**	**	7
33	Sagot, P. et al 2012 [70]	Cohort	***	**	***	8
34	Wang, J X. et al 2002 [71]	Cohort	**	*	***	6
35	Blumenfeld, Z. et al 1994 [72]	Cohort	****	none	none	4
36	Chaabane, S. et al 2015[73]	Case-control	***	**	*	6
37	Gerardin, P. et al 2006 [74]	Cohort	****	none	*	5
38	Kallen, B. et al 2002 [75]	Cohort	****	**	***	9
39	Lynch, A. 2001[76]	Cohort	****	*	***	8
40	Marchand, E. 2011 [77]	Cohort	****	none	**	6
41	Mitwally, M.F al 2005 [78]	Cohort	***	*	**	6
42	Schachter, M. 2001 [79]	Cohort	***	none	***	6
43	Seki, K. et al 1983[80]	Cohort	***	none	**	5
44	Shibahara, H. et al 2007 [81]	Cohort	****	none	***	7
45	Zhu, JL. et al 2007 [82]	Cohort	***	*	**	6
46	Sanam, M. et al 2008 [83]	Cohort	****	none	*	5

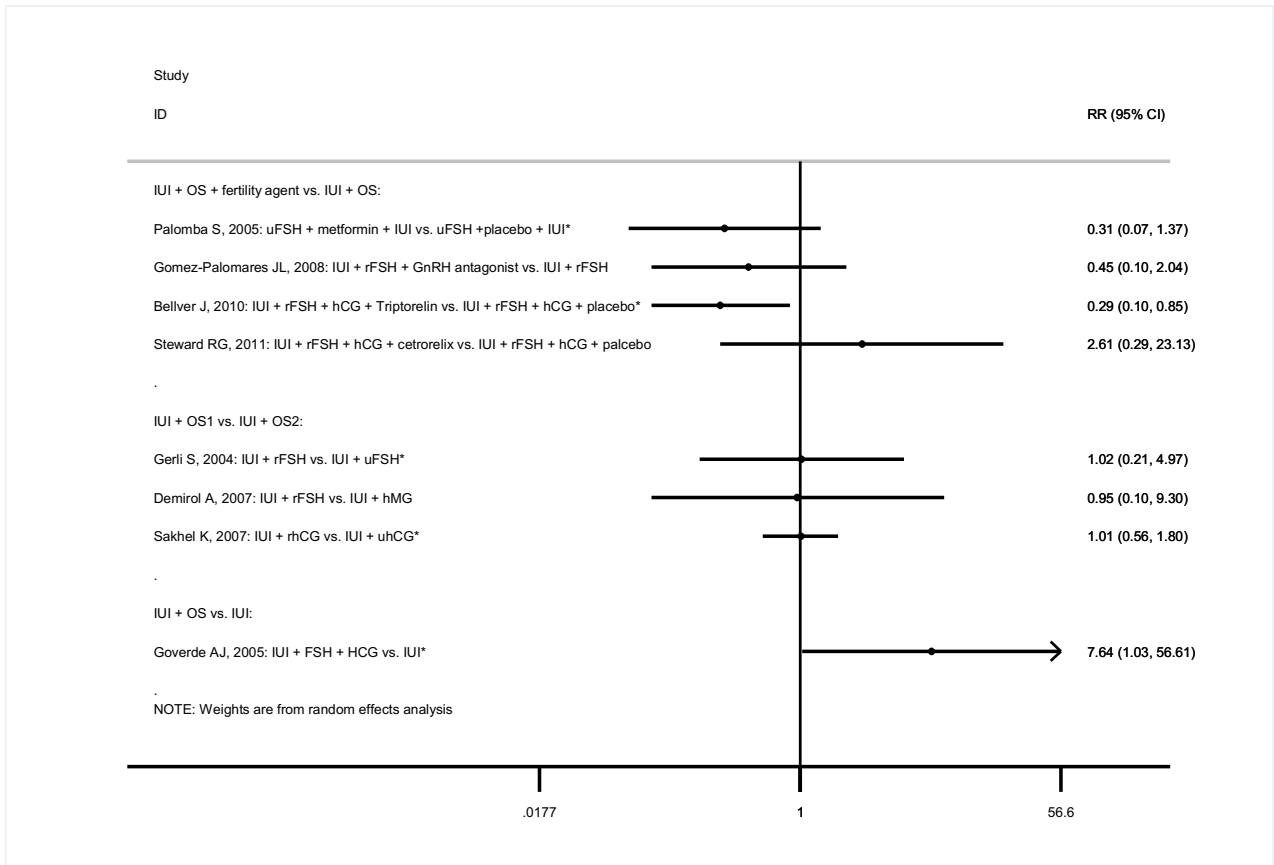


### 5.3.8.4 Supplement 4: Additional data

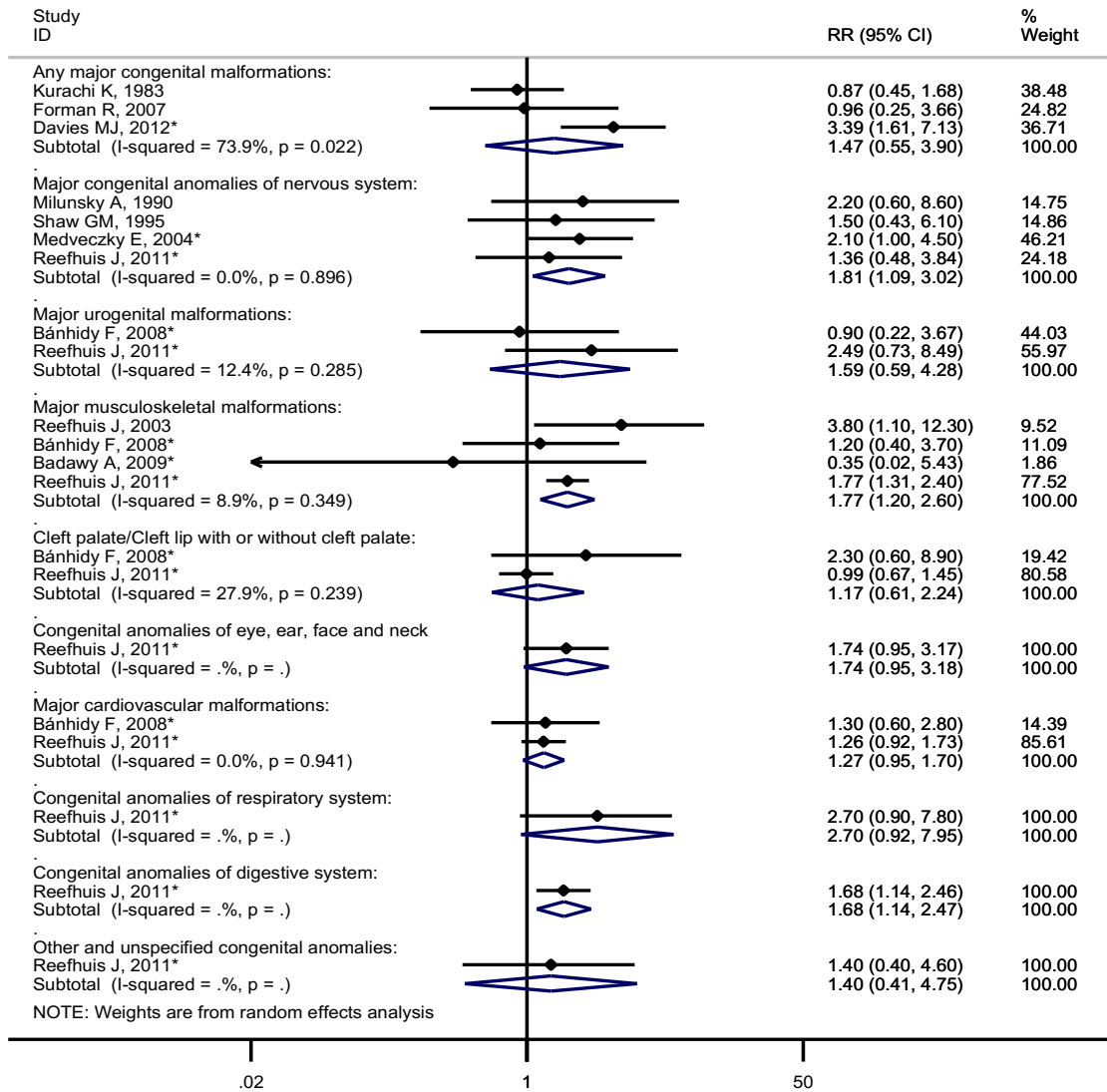
**Figure S1. Forest Plot of the Odds shows the Odds Ratios (RR) and the Confidant**

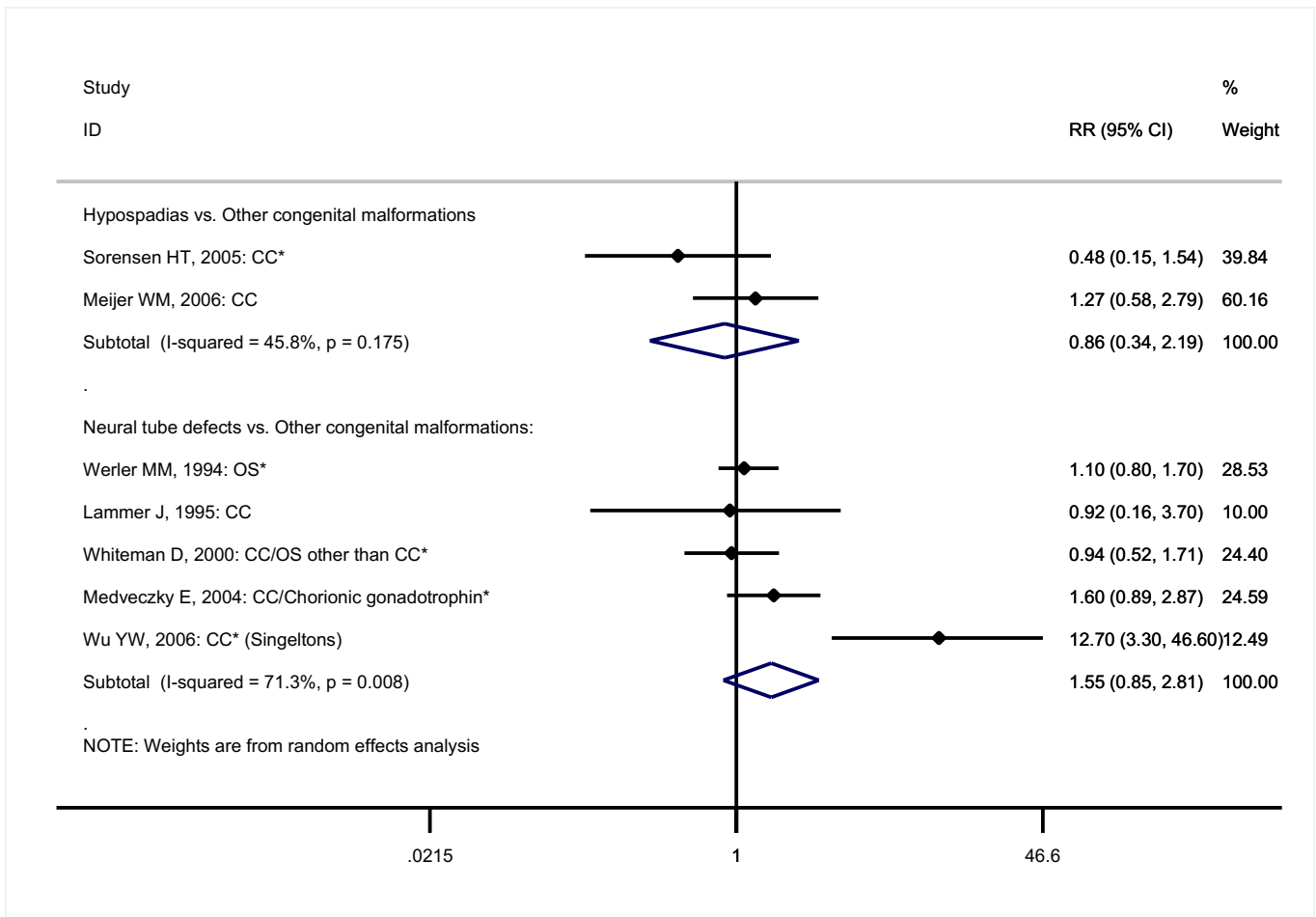


**Intervals (CI) of the risk of multiple pregnancies associated with different ovarian stimulation protocols.** \*Adjusted for potential confounders or randomisation. CC: Clomiphene citrate; FSH: Follicle-stimulating hormone; LH: luteinizing hormone; hMG: human menopausal gonadotropin; hCG: human chorionic gonadotropin; GnRH: Gonadotropin-releasing hormone. IVF: In-Vitro Fertilization.

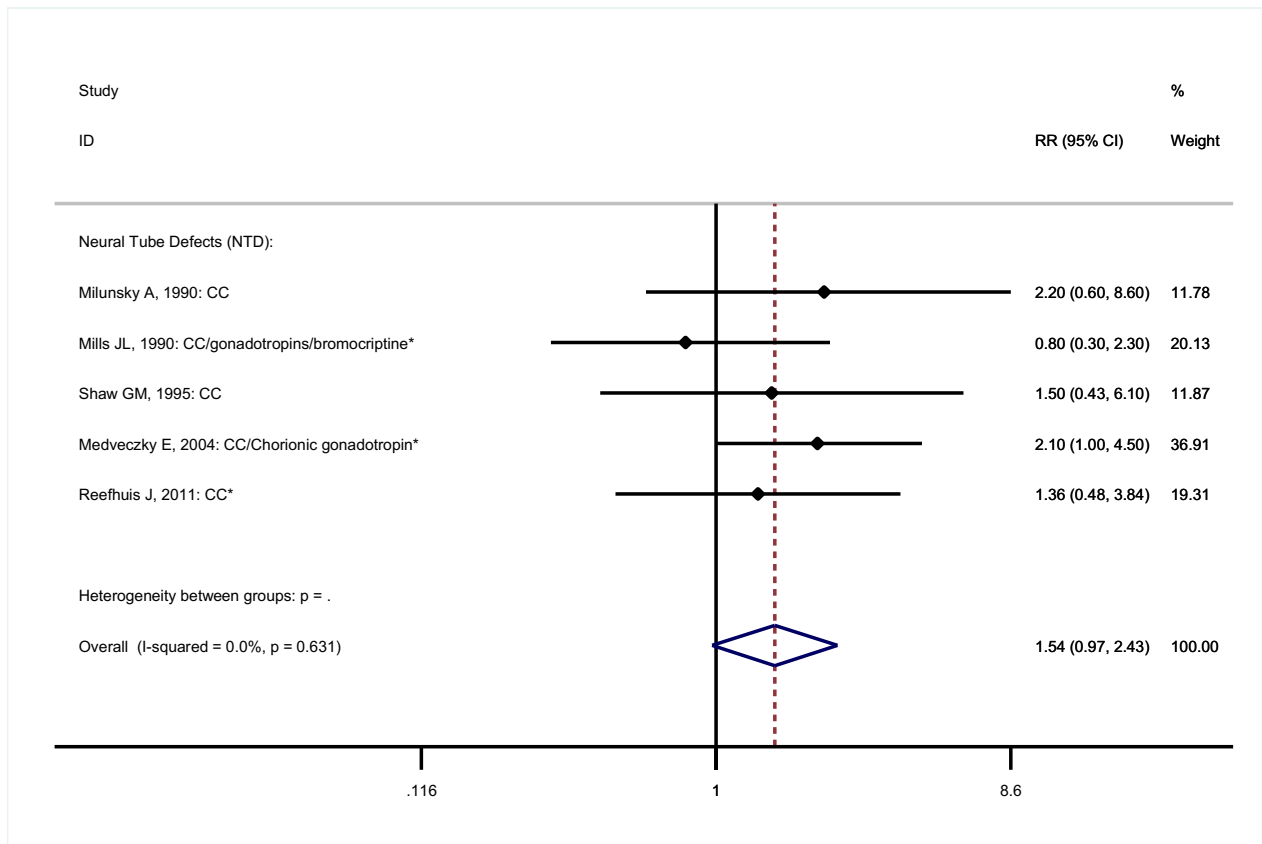


**Figure S2. Forest Plot of the Odds shows the Odds Ratios (RR) and the Confidant Intervals (CI) of the risk of multiple pregnancies associated with different intrauterine insemination protocols.** \*Adjusted for potential confounders or randomisation. IUI: intrauterine insemination. CC: Clomiphene citrate; FSH: Follicle-stimulating hormone; LH: luteinizing hormone; hMG: human menopausal gonadotropin; hCG: human chorionic gonadotropin.

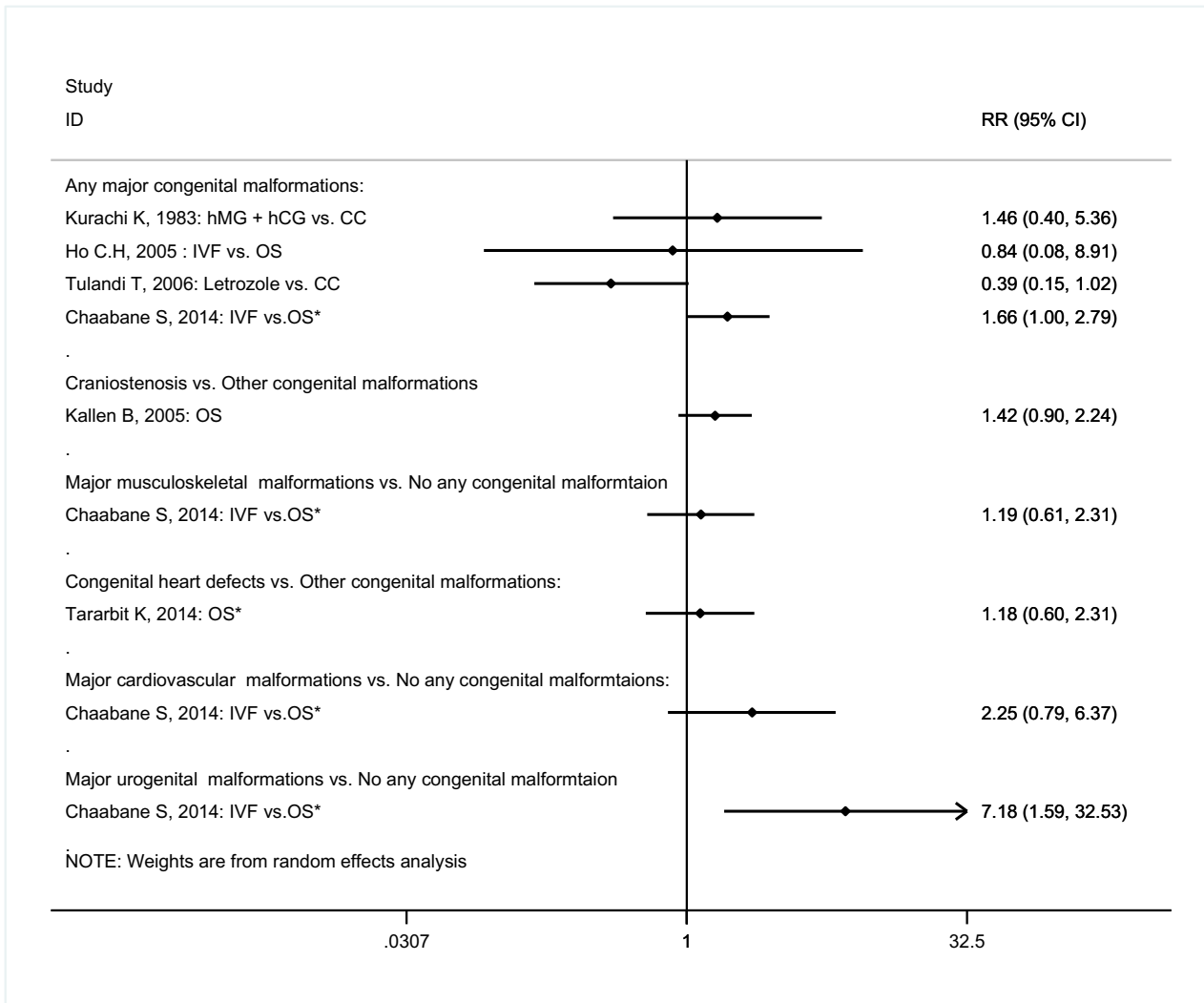




**Figure S4. Forest Plot of the risk of hypospadias and neural tube defects associated with ovarian stimulation (OS) used alone compared to natural conception (using other congenital malformations infants as a reference group). \*Adjusted for potential confounders or randomization. CC: Clomiphene citrate.**

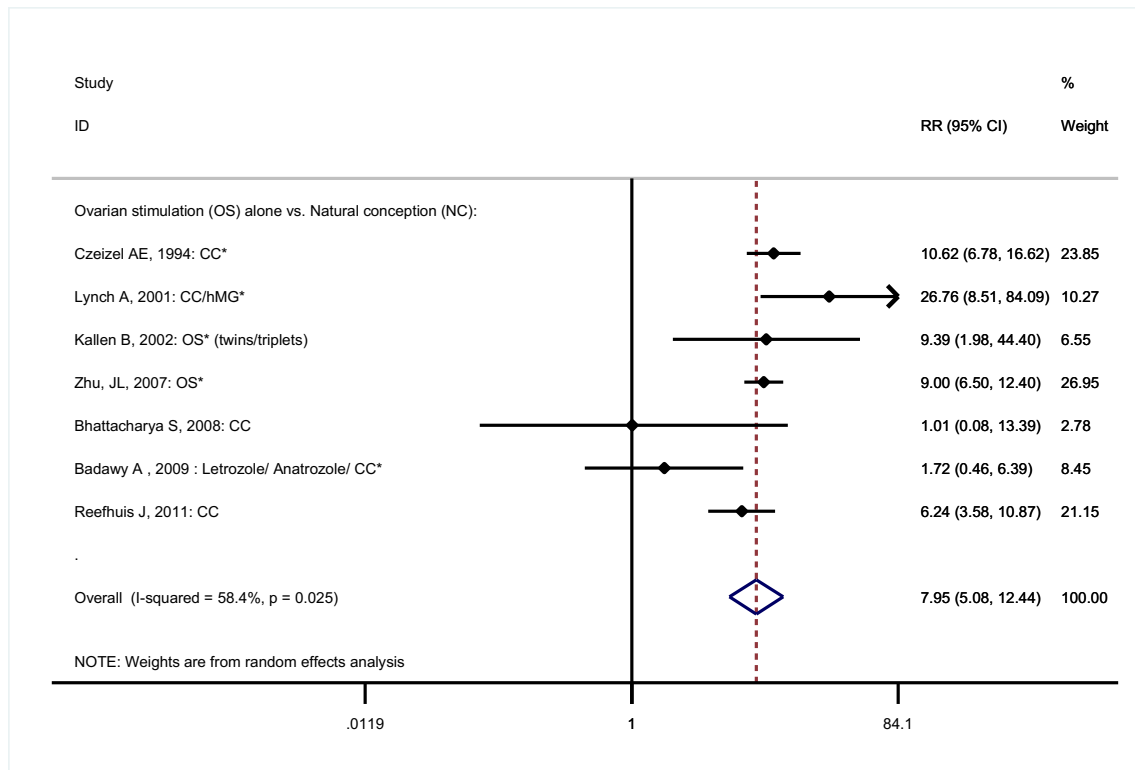


**Figure S5. Forest Plot of the risk of neural tube defects associated with the use of ovarian stimulation (OS) alone compared to natural conception (NC).** \*Adjusted for potential confounders or randomization. CC: clomiphene citrate.

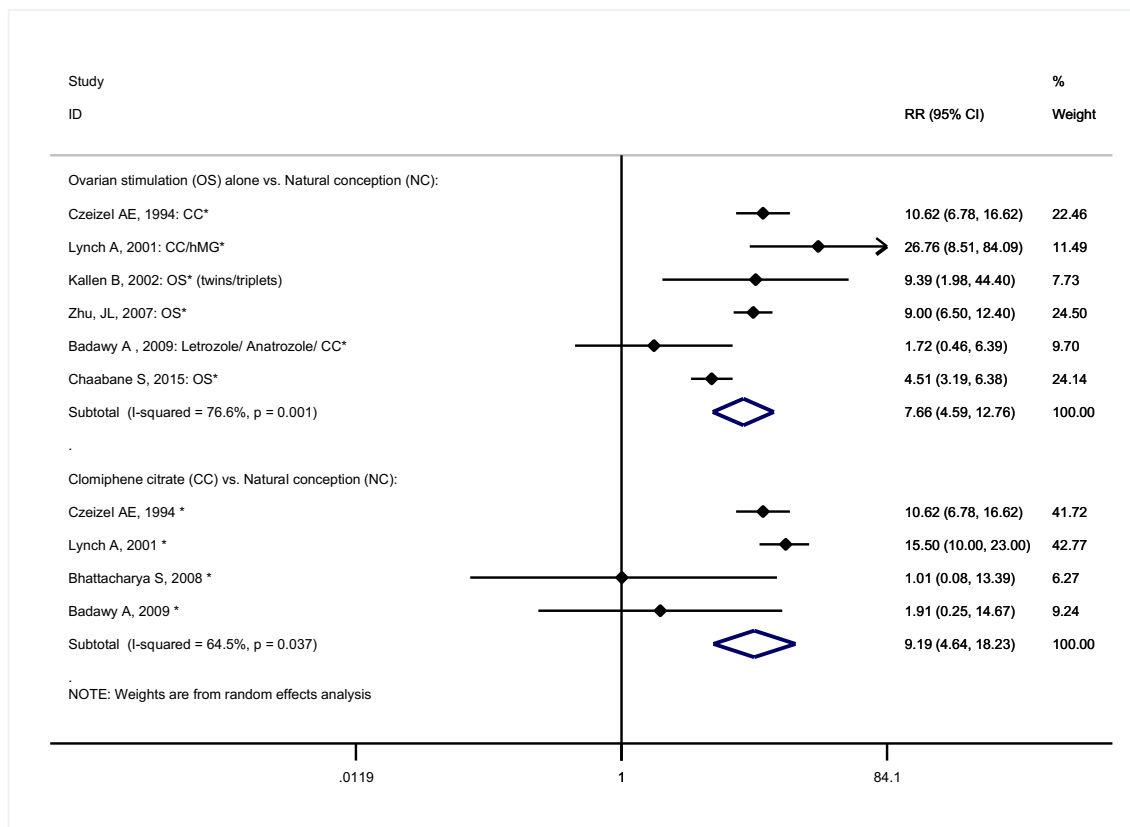


**Figure S6. Forest Plot of the Odds shows the Odds Ratios (RR) and the Confidant Intervals (CI) of the risk of major congenital malformation associated with different ovarian stimulation protocols. \*Adjusted for potential confounders or randomisation. CC: Clomiphene citrate; hMG: human menopausal gonadotropin; hCG: human chorionic gonadotropin; IVF: In-Vitro Fertilization.**

### 5.3.8.5 Supplement 5: Sensitivity analysis

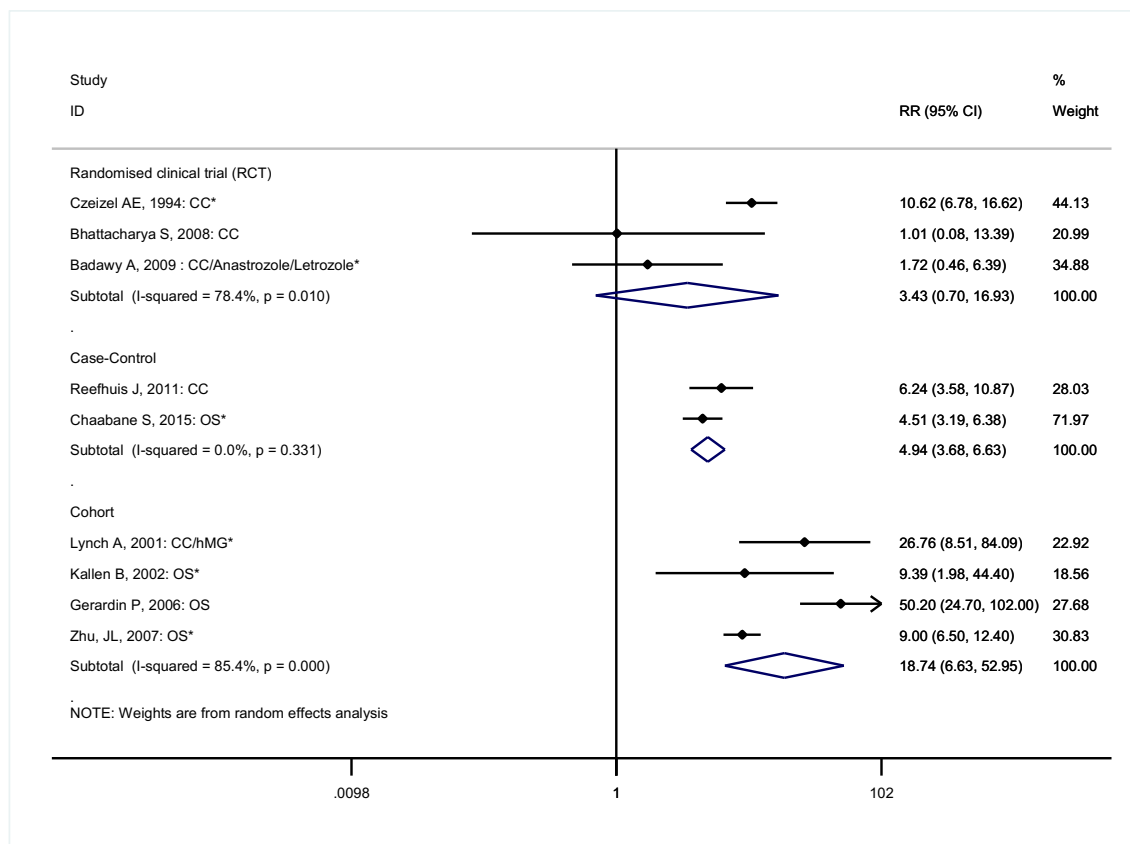


**Figure S7. Forest Plot of the risk of multiple pregnancy associated with the use of ovarian stimulation (OS) alone compared to natural conception (NC) excluding Chaabane S et al 2015 and Gerardin P et al 2006.** \*Adjusted for potential confounders or randomisation. CC: clomiphene citrate; FSH: Follicle-stimulating hormone; hMG: human menopausal gonadotropin.

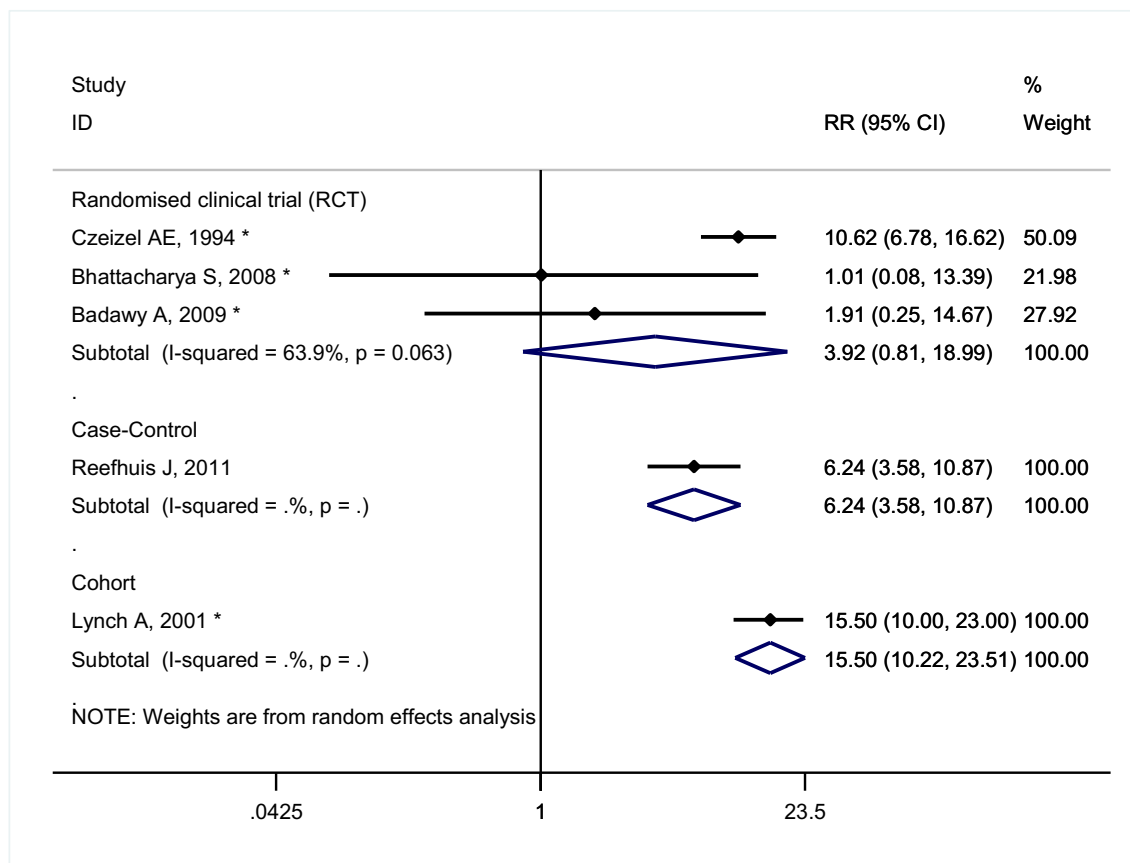


**Figure S8. Forest Plot of the risk of multiple pregnancy associated with the use of ovarian stimulation (OS) alone compared to natural conception (NC) with adjusted estimates only. \*Adjusted for potential confounders or randomisation. CC: clomiphene citrate; hMG: human menopausal gonadotropin**

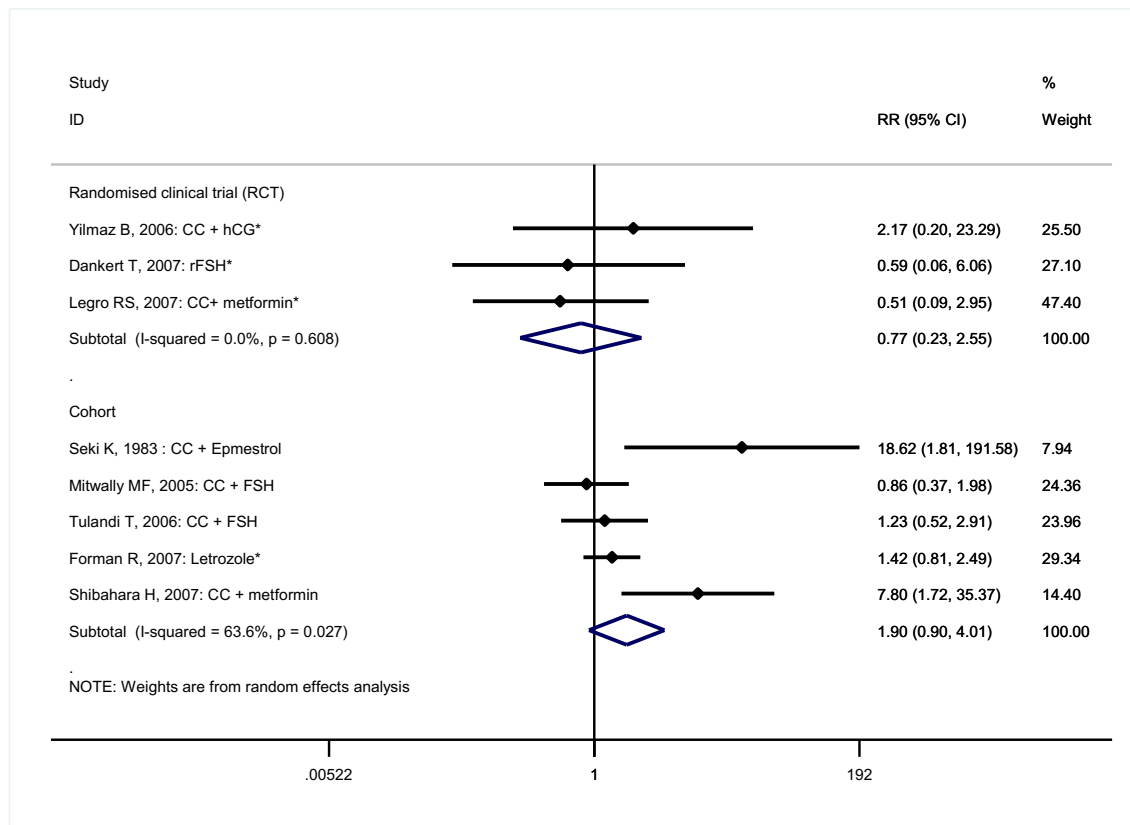




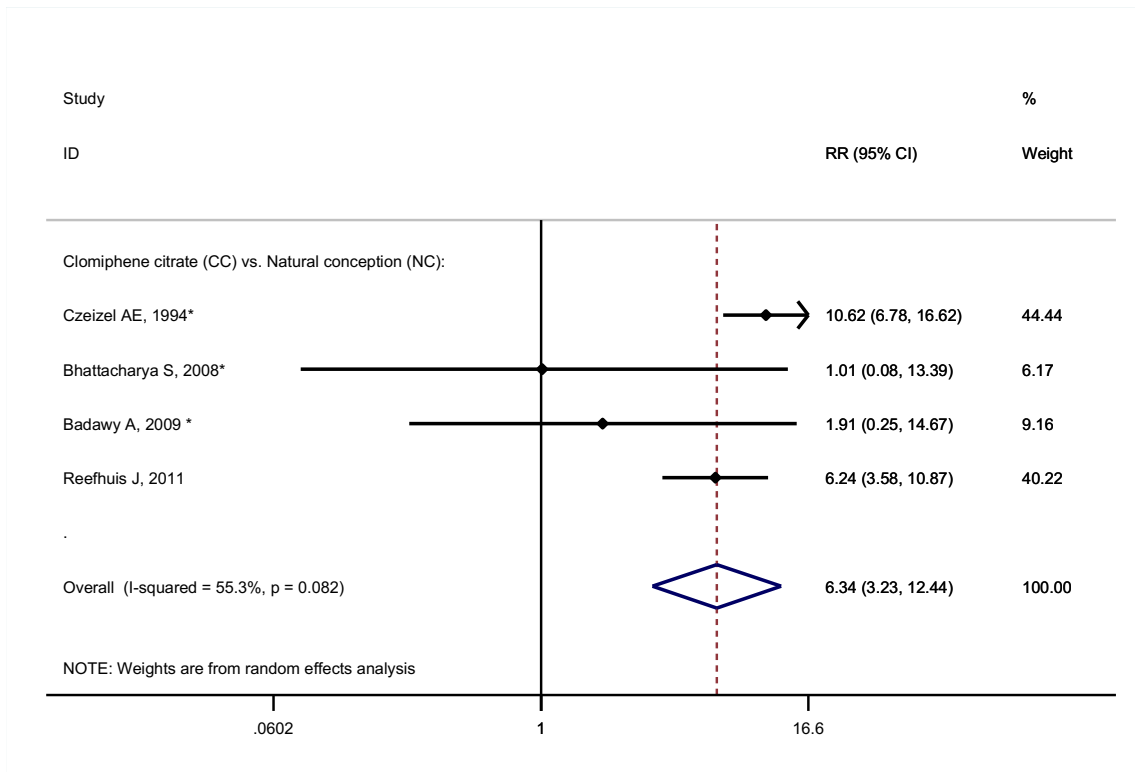
**Figure S9. Forest Plot of the risk of multiple pregnancy associated with the use of ovarian stimulation (OS) alone compared to natural conception (NC) according to the study design. \*Adjusted for potential confounders or randomisation. CC: clomiphene citrate.**



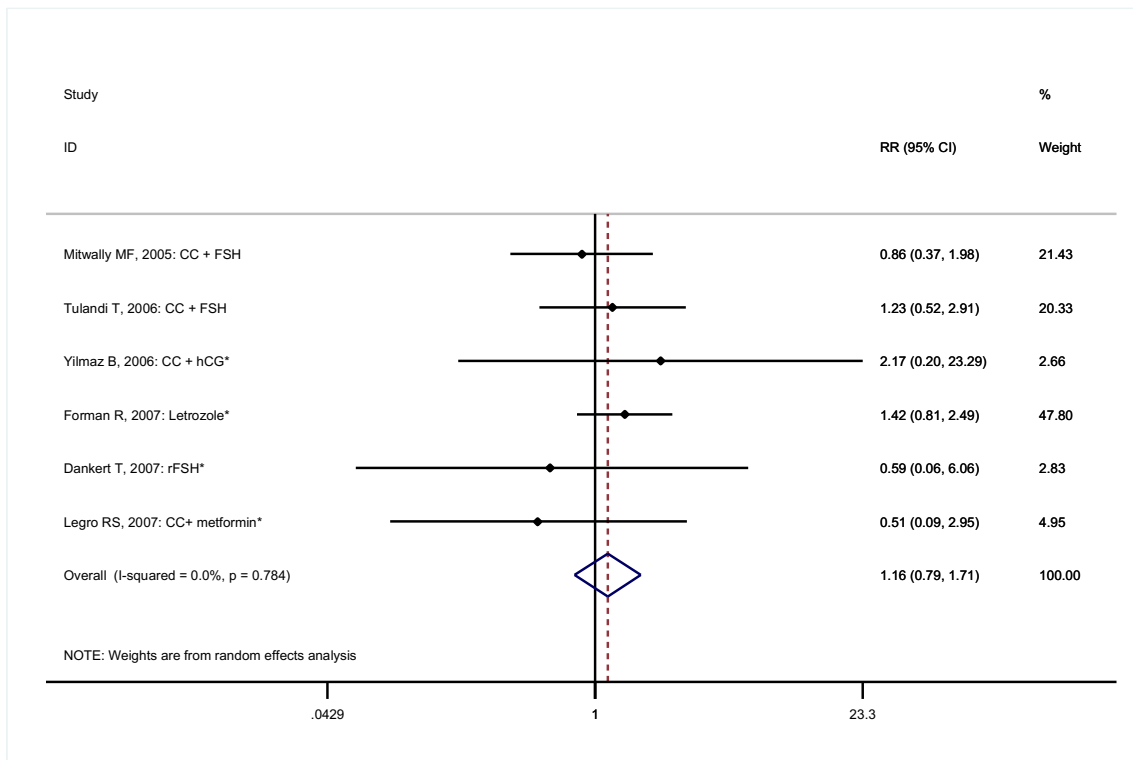
**Figure S10. Forest Plot of the risk of multiple pregnancy associated with the use of clomiphene citrate (CC) alone compared to natural conception (NC) according to the study design. \*Adjusted for potential confounders or randomisation.**



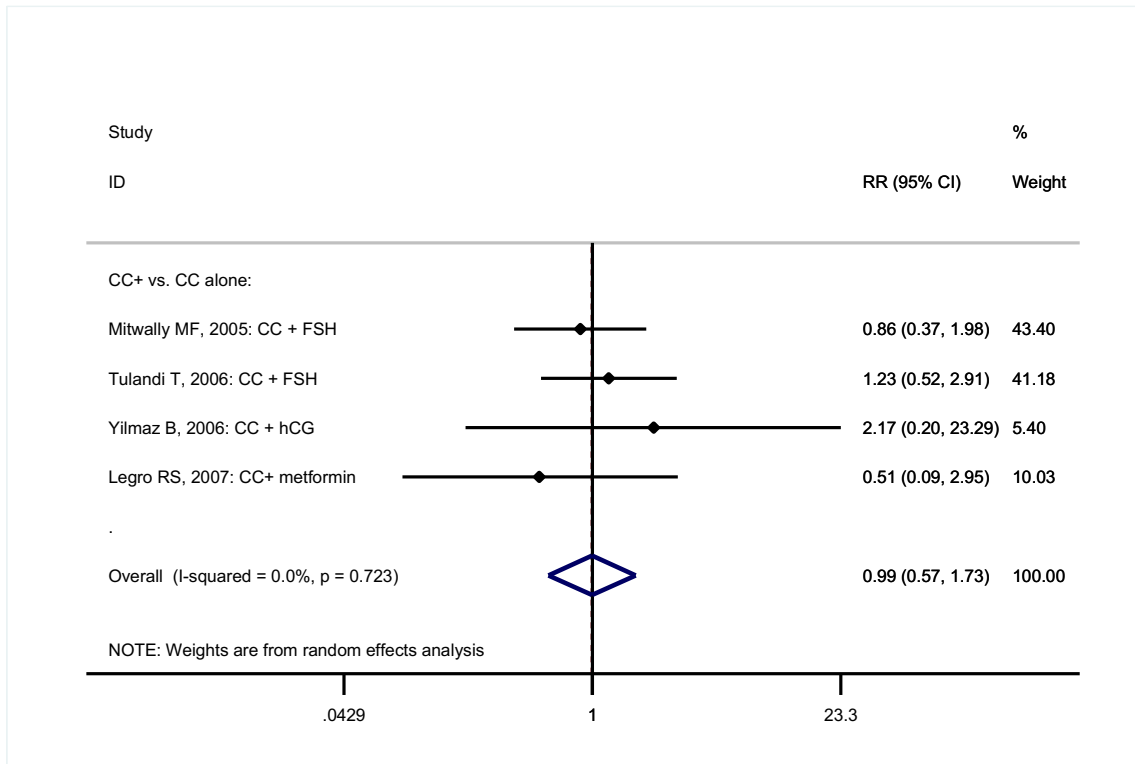
**Figure S11. Forest Plot of the risk of multiple pregnancy associated with the use of ovarian stimulation (OS) alone compared to clomiphene citrate (CC) according to the study design. \*Adjusted for potential confounders or randomisation. CC: clomiphene citrate; rFSH: recombinant Follicle-stimulating hormone; hCG: human chorionic gonadotropin.**



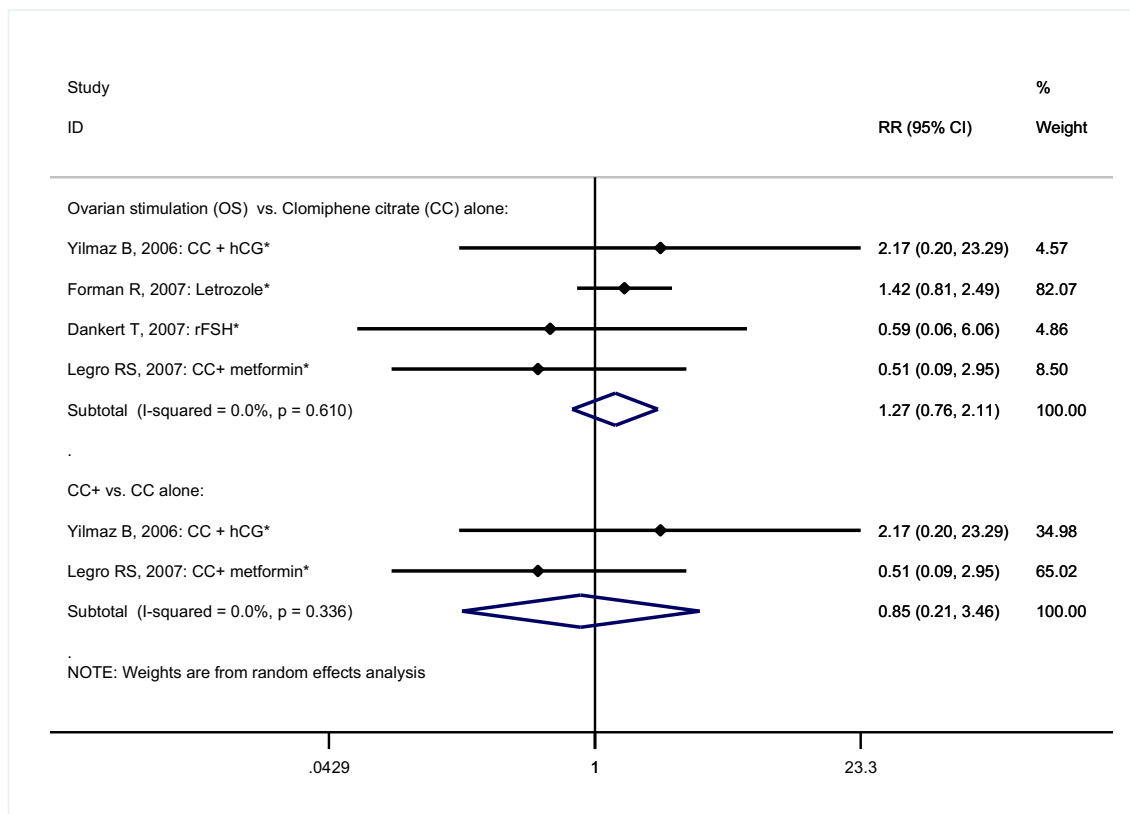
**Figure S12. Forest Plot of the risk of multiple pregnancy associated with the use of clomiphene citrate (CC) alone compared to natural conception (NC) excluding Lynch A, 2001. \*Adjusted for potential confounders or randomisation.**



**Figure S13. Forest Plot of the risk of multiple pregnancy associated with the use of ovarian stimulation (OS) alone compared to clomiphene citrate (CC) used alone excluding Seki K et al 1983 and Shibahara H et al 2007. \*Adjusted for potential confounders or randomisation. CC: clomiphene citrate; FSH: Follicle-stimulating hormone; hCG: human chorionic gonadotropin.**

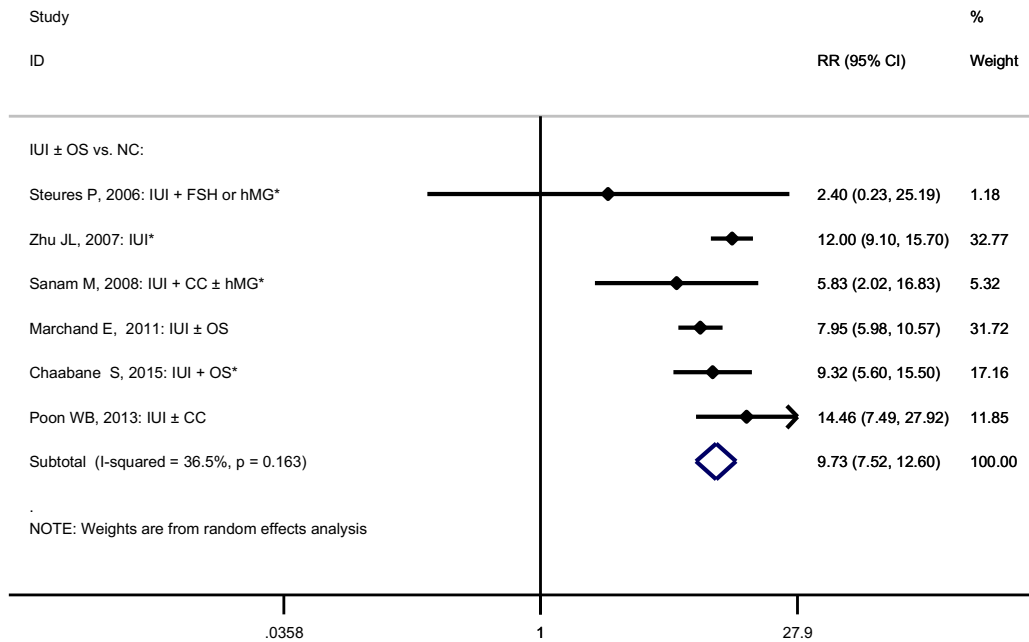


**Figure S14. Forest Plot of the risk of multiple pregnancy associated with the use of a fertility agent with clomiphene citrate (CC) compared to the use of clomiphene citrate alone excluding Seki K et al 1983 and Shibahara H et al 2007. \*Adjusted for potential confounders or randomisation. CC: clomiphene citrate; FSH: Follicle-stimulating hormone; hCG: human chorionic gonadotropin.**



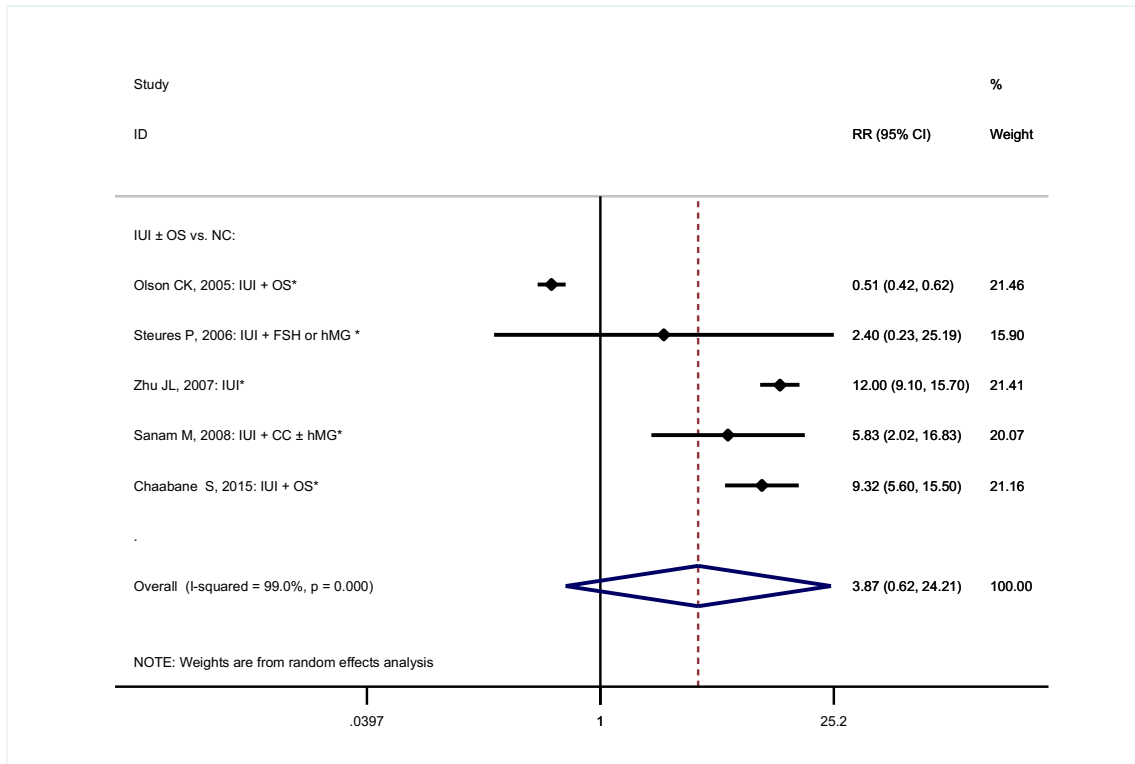
**Figure S15. Forest Plot of the risk of multiple pregnancy associated with the use of ovarian stimulation (OS) alone compared to clomiphene citrate (CC) used alone with adjusted estimates only. \*Adjusted for potential confounders or randomisation. CC: clomiphene citrate; rFSH: recombinant Follicle-stimulating hormone; hCG: human chorionic gonadotropin.**

IUI and multiple without Olson and Bhattacharya

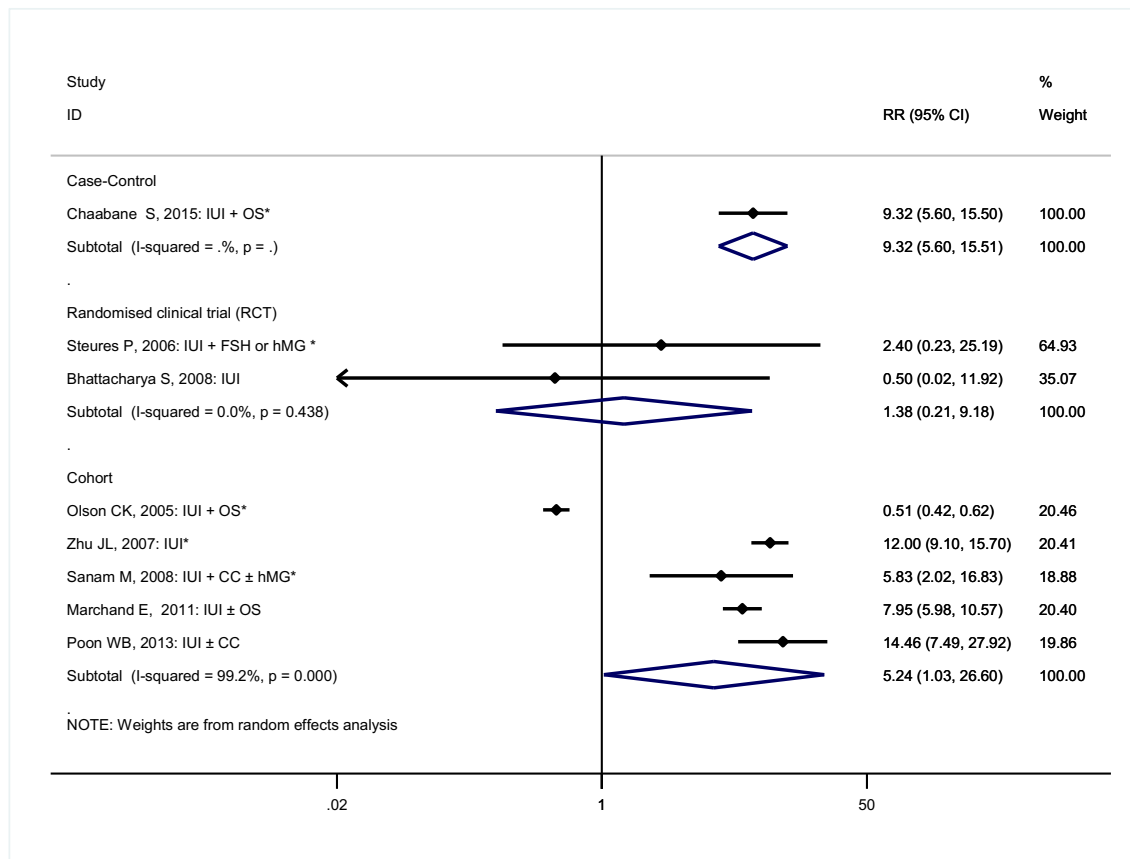


**Figure S16. Forest Plot of the risk of multiple pregnancy associated with the use of intrauterine insemination (IUI) with or without ovarian stimulation (OS) compared to natural conception (NC) excluding Olson CK, 2005 and Bhattacharya S et al 2005.** \*Adjusted for potential confounders or randomisation. CC: clomiphene citrate. hMG: human menopausal gonadotropin; FSH: Follicle-stimulating hormone.

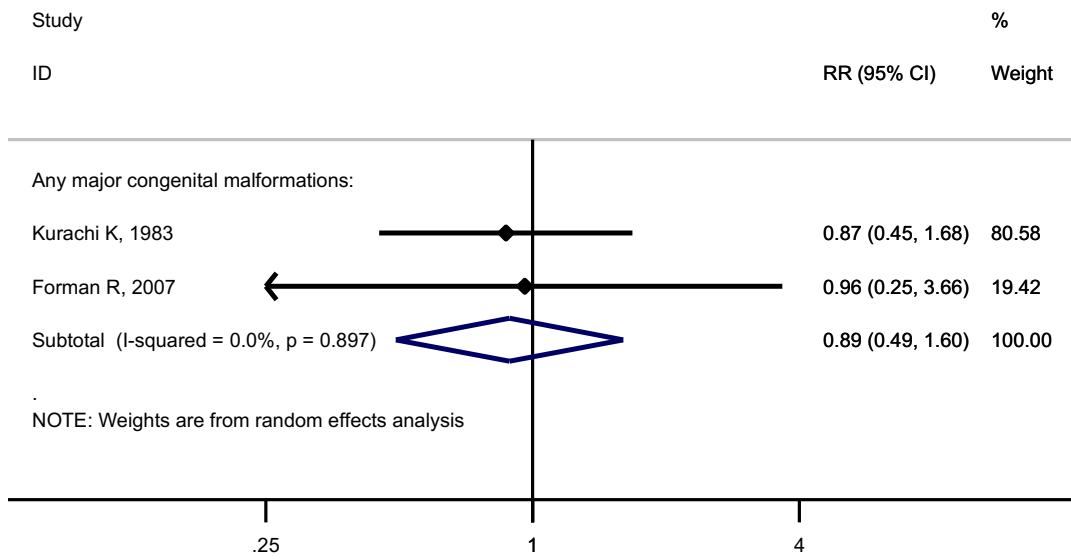




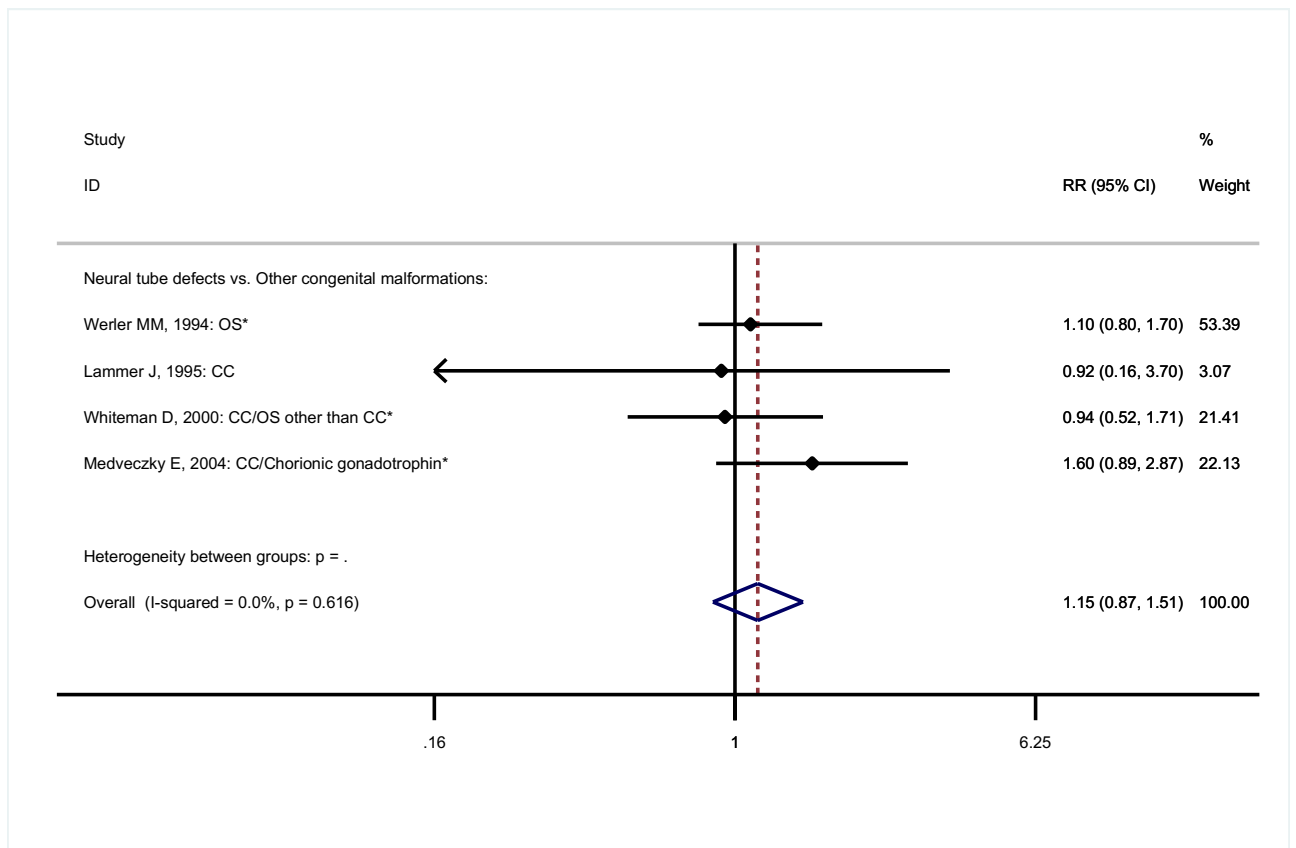
**Figure S17. Forest Plot of the risk of multiple pregnancy associated with the use of intrauterine insemination (IUI) with or without ovarian stimulation (OS) compared to natural conception (NC) with adjusted estimates only. \*Adjusted for potential confounders or randomisation. CC: clomiphene citrate. hMG: human menopausal gonadotropin. FSH: Follicle-stimulating hormone.**



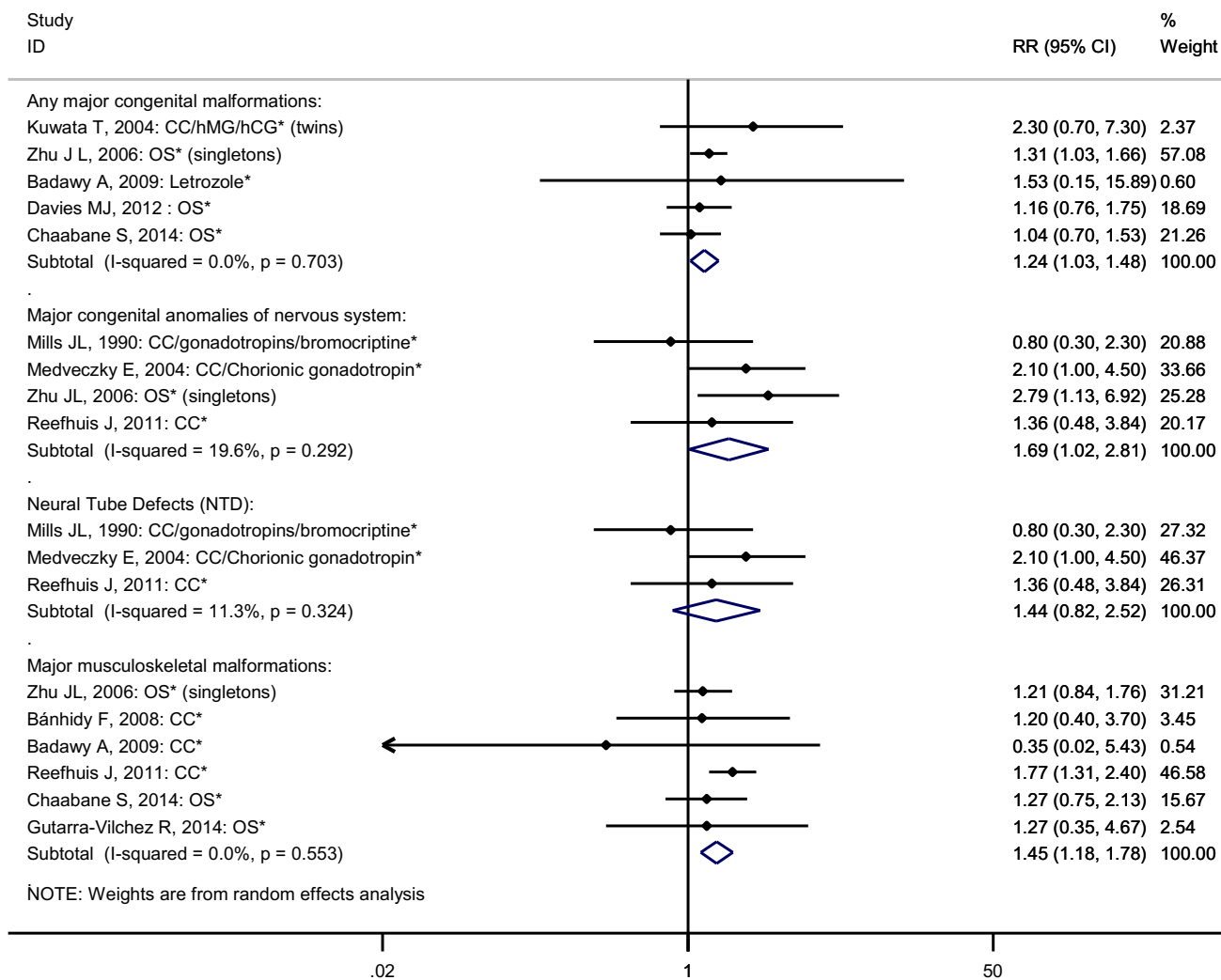
**Figure S18. Forest Plot of the risk of multiple pregnancy associated with the use of intrauterine insemination (IUI) with or without ovarian stimulation (OS) compared to natural conception (NC) according to the study design. \***Adjusted for potential confounders or randomisation. CC: Clomiphene citrate; FSH: Follicle-stimulating hormone; LH: luteinizing hormone; hMG: human menopausal gonadotropin.



**Figure S19. Forest Plot of the risk of any congenital malformation associated with the use of clomiphene citrate alone compared to natural conception excluding Davies MJ et al 2012. \*Adjusted for potential confounders or randomisation.**

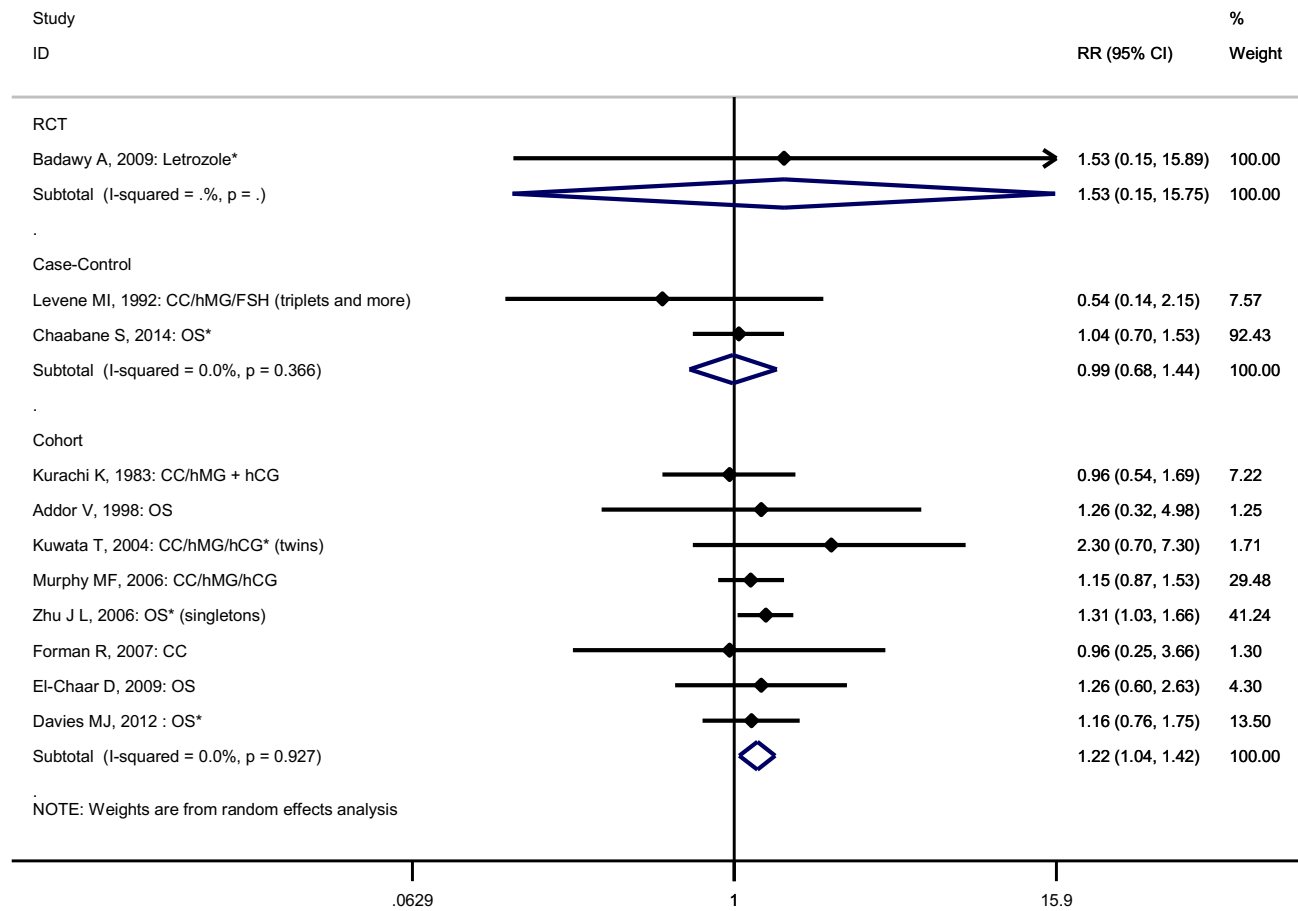


**Figure S20. Forest Plot of the risk of neural tube defects associated with ovarian stimulation (OS) used alone compared to natural conception (using other congenital malformations infants as a reference group) without Wu YW et al 2006. \*Adjusted for potential confounders or randomisation. CC: clomiphene citrate.**

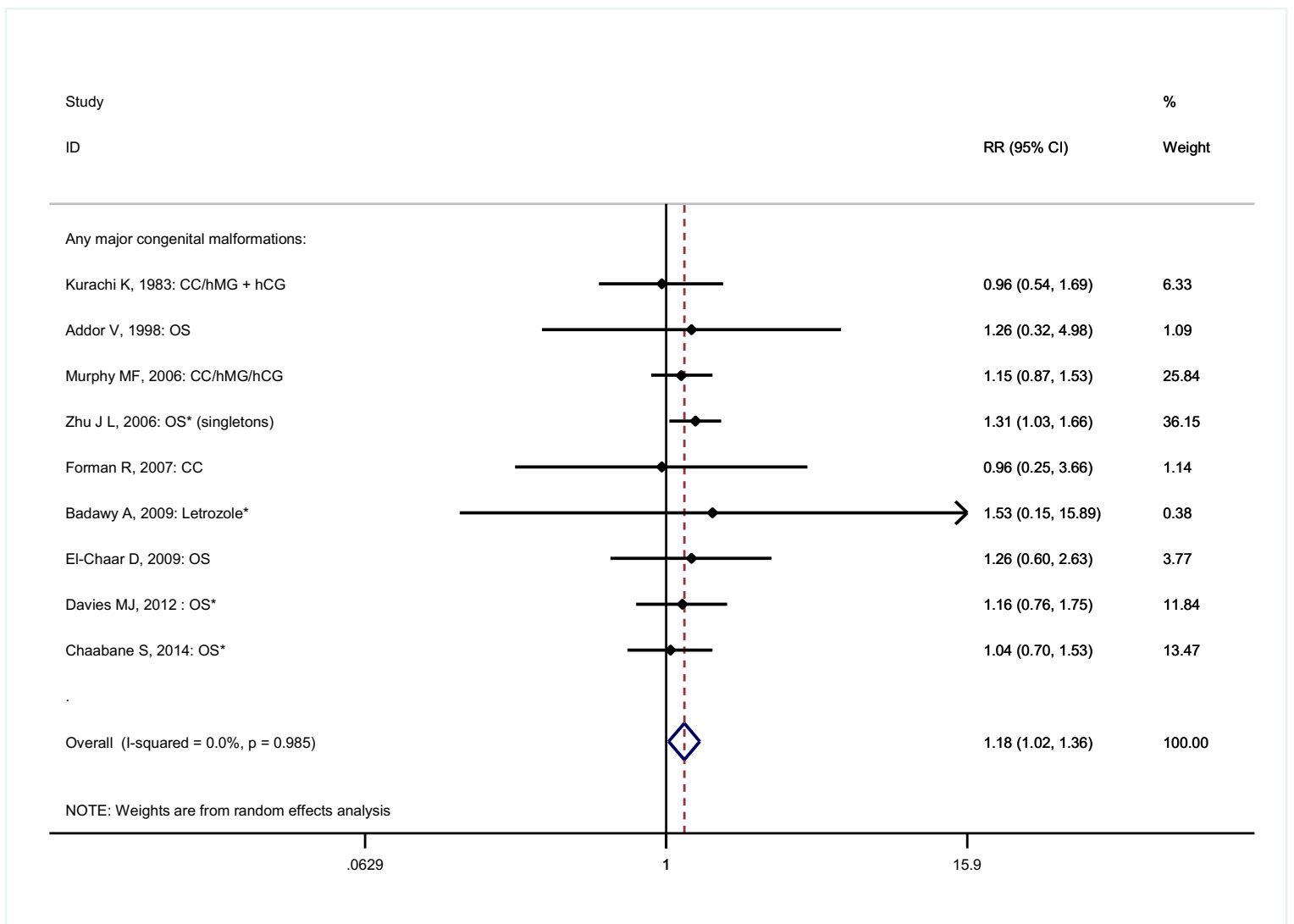


**Figure S21. Forest Plot of the risk of major congenital malformations associated with ovarian stimulation (OS) use compared to natural conception (NC) with adjusted estimates only.** \*Adjusted for potential confounders or randomisation. CC: clomiphene citrate. hMG: human menopausal gonadotropin; hCG: human chorionic gonadotropin; GnRH: Gonadotropin-releasing hormone.

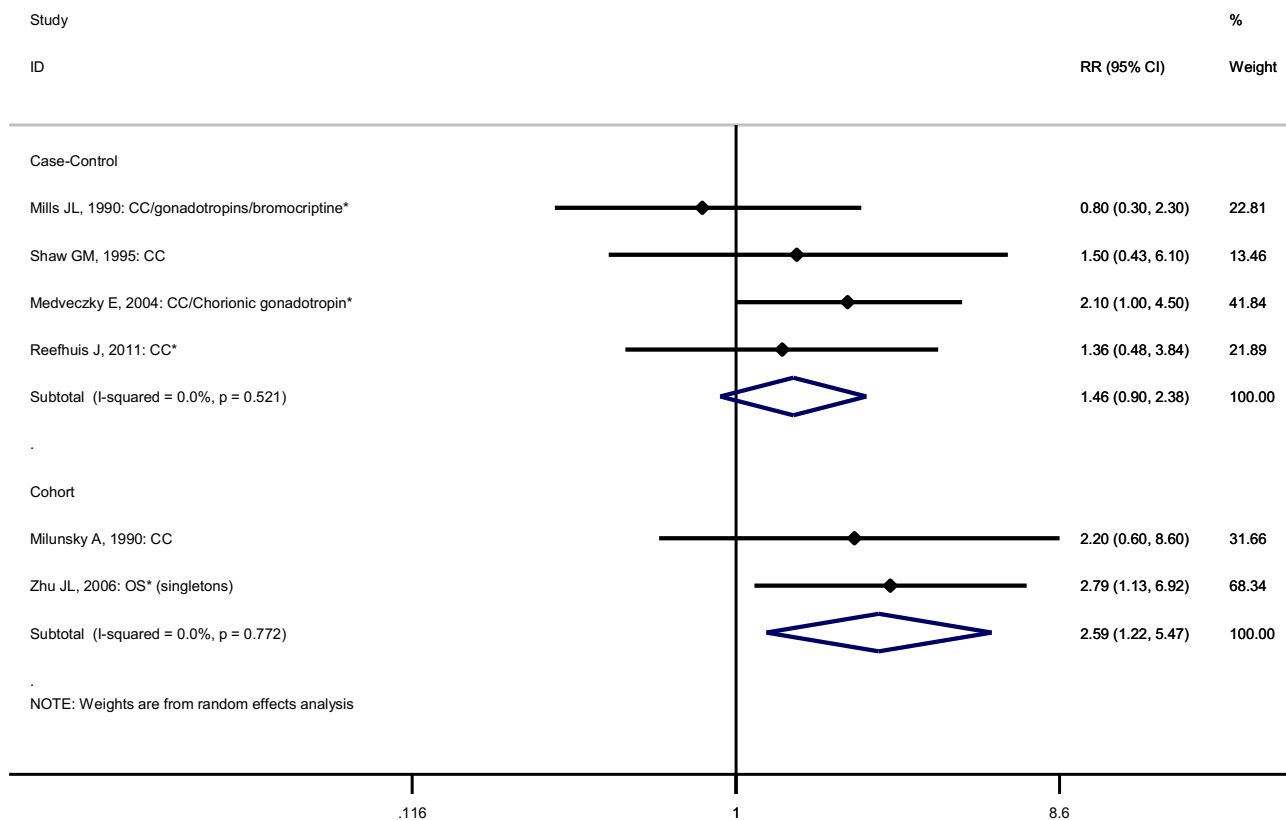
Note: groups contain only adjusted estimates (e.g. cardiovascular malformations and congenital anomalies of eye, ear, face, and neck) were not presented in this sensitivity analysis.



**Figure S22. Forest Plot of the risk of any major congenital malformations associated with ovarian stimulation (OS) use compared to natural conception (NC) according to the study design.** \*Adjusted for potential confounders or randomisation. CC: clomiphene citrate. hMG: human menopausal gonadotropin. hCG: human chorionic gonadotropin.

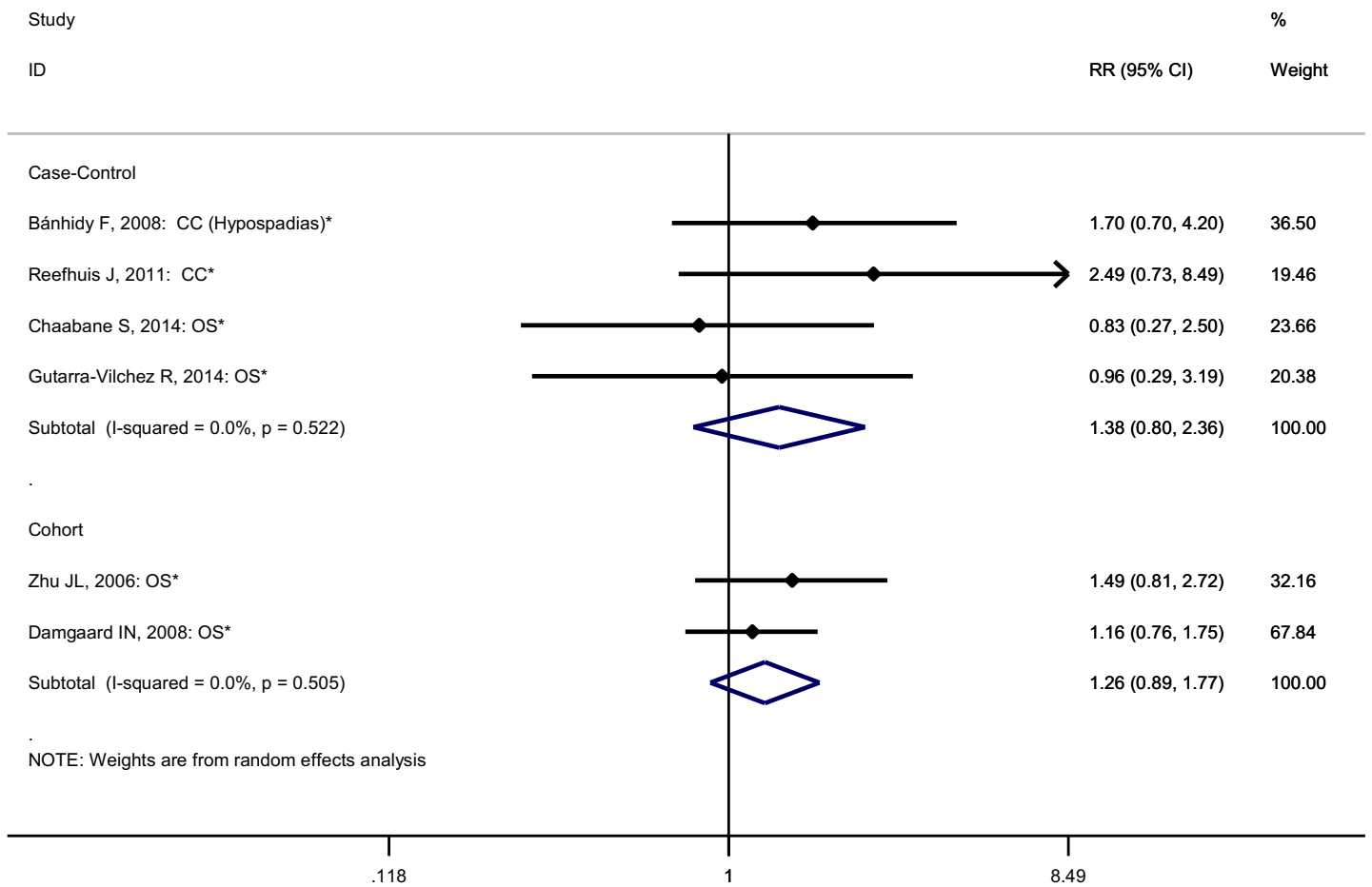


**Figure S23. Forest Plot of the risk of major congenital malformations associated with ovarian stimulation (OS) use compared to natural conception (NC) excluding twins and triplets' cohorts.** \*Adjusted for potential confounders or randomisation. CC: Clomiphene citrate; hMG: human menopausal gonadotropin; hCG: human chorionic gonadotropin.

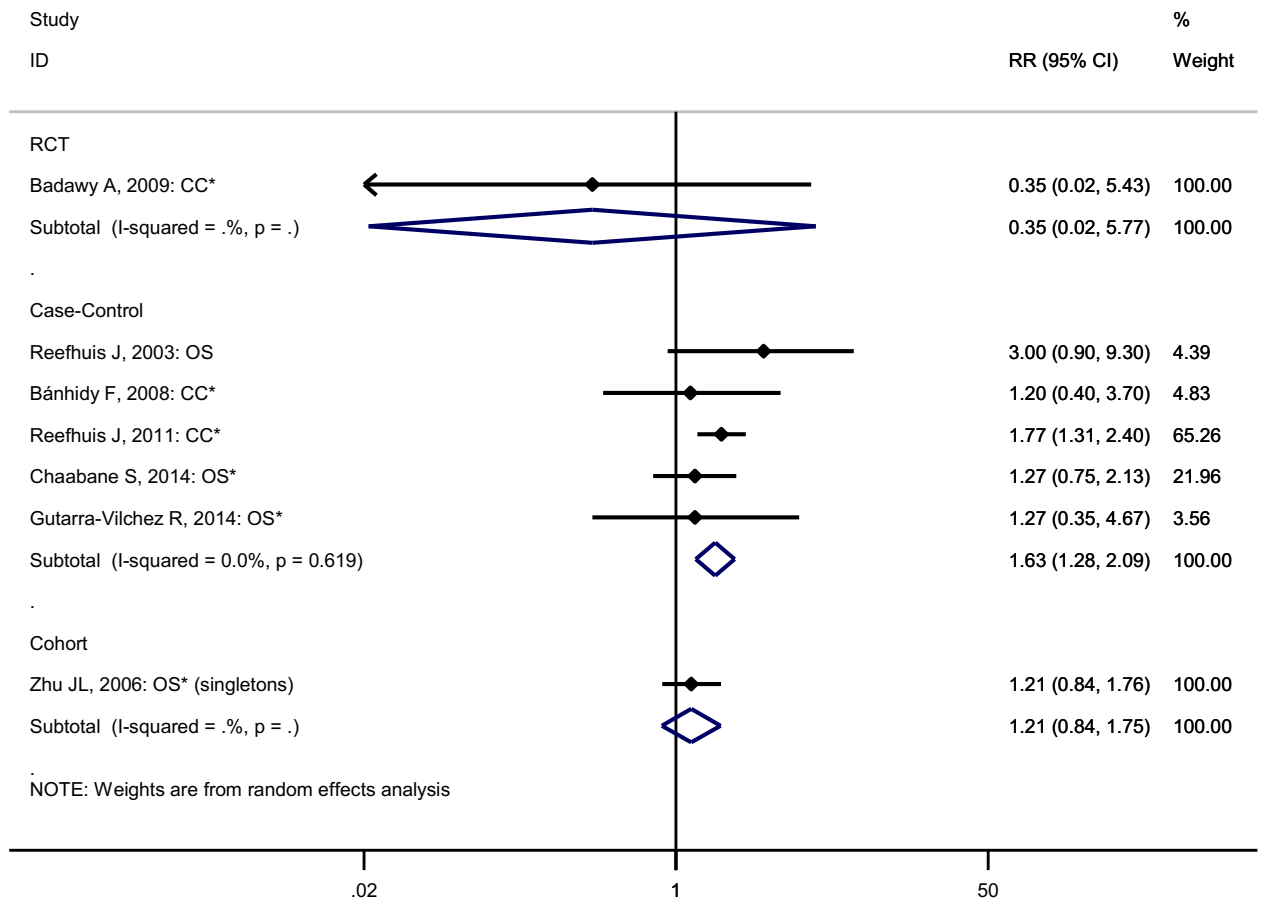


**Figure S24. Forest Plot of the risk of major congenital anomalies of the nervous system associated with ovarian stimulation (OS) use compared to natural conception (NC) according to the study design. \*Adjusted for potential confounders or randomisation. CC: clomiphene citrate.**

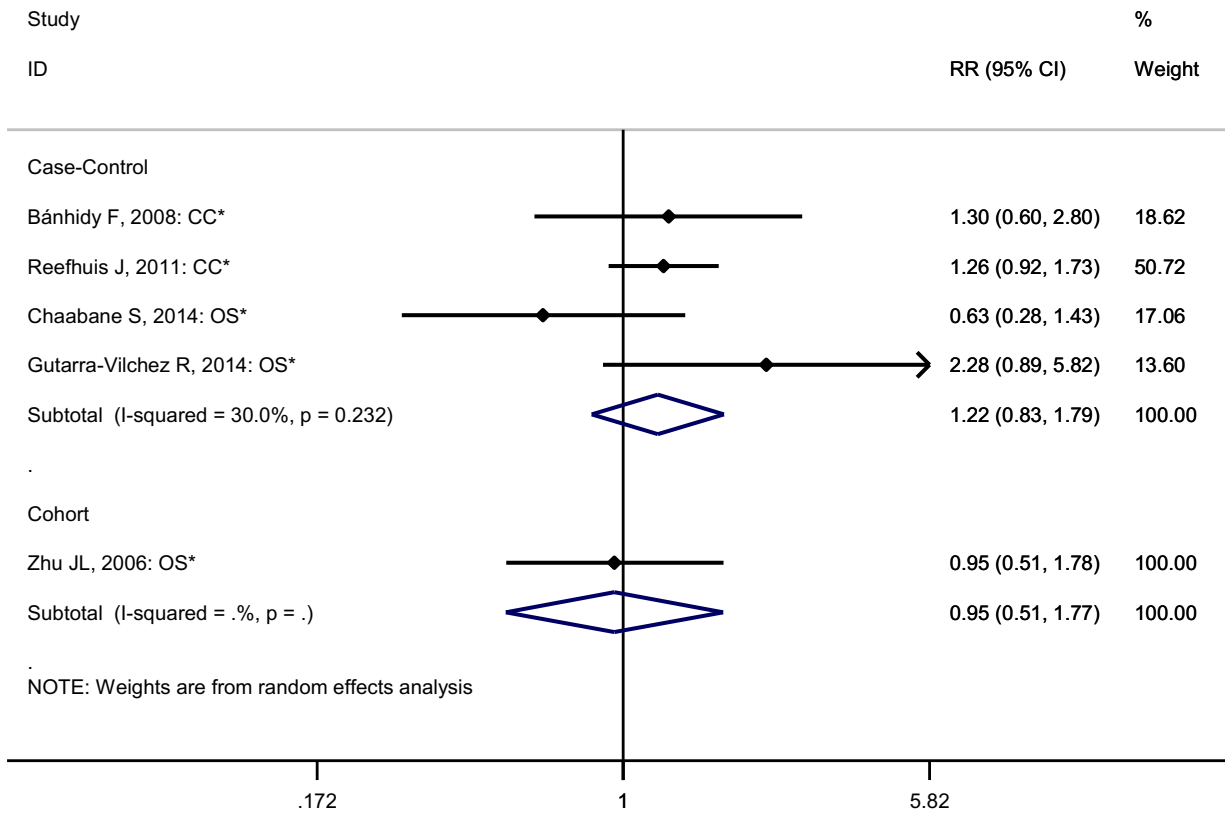




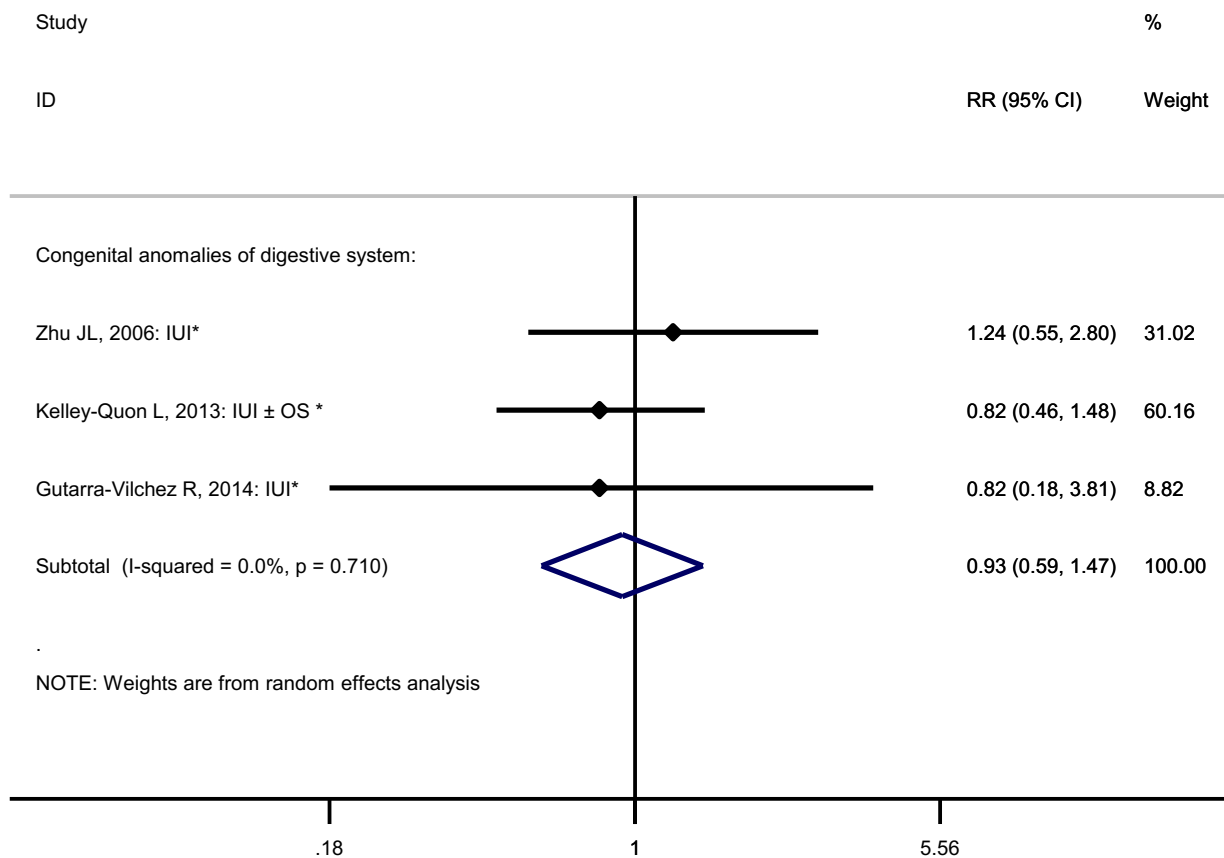
**Figure S25. Forest Plot of the risk of major urogenital malformations associated with ovarian stimulation (OS) use compared to natural conception (NC) according to the study design.** \*Adjusted for potential confounders or randomisation. CC: clomiphene citrate.



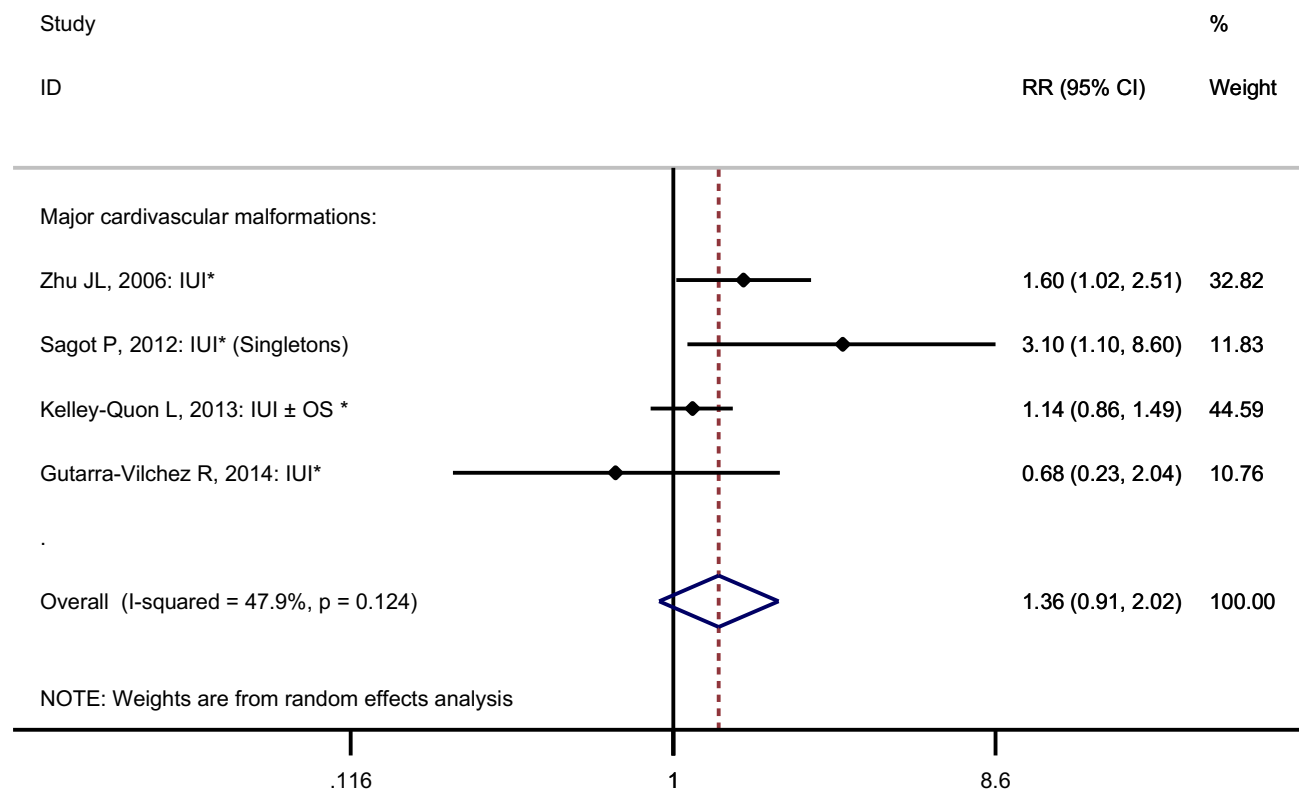
**Figure S26. Forest Plot of the risk of major musculoskeletal malformations associated with ovarian stimulation (OS) use compared to natural conception (NC) according to the study design.** \*Adjusted for potential confounders or randomisation. CC: clomiphene citrate.



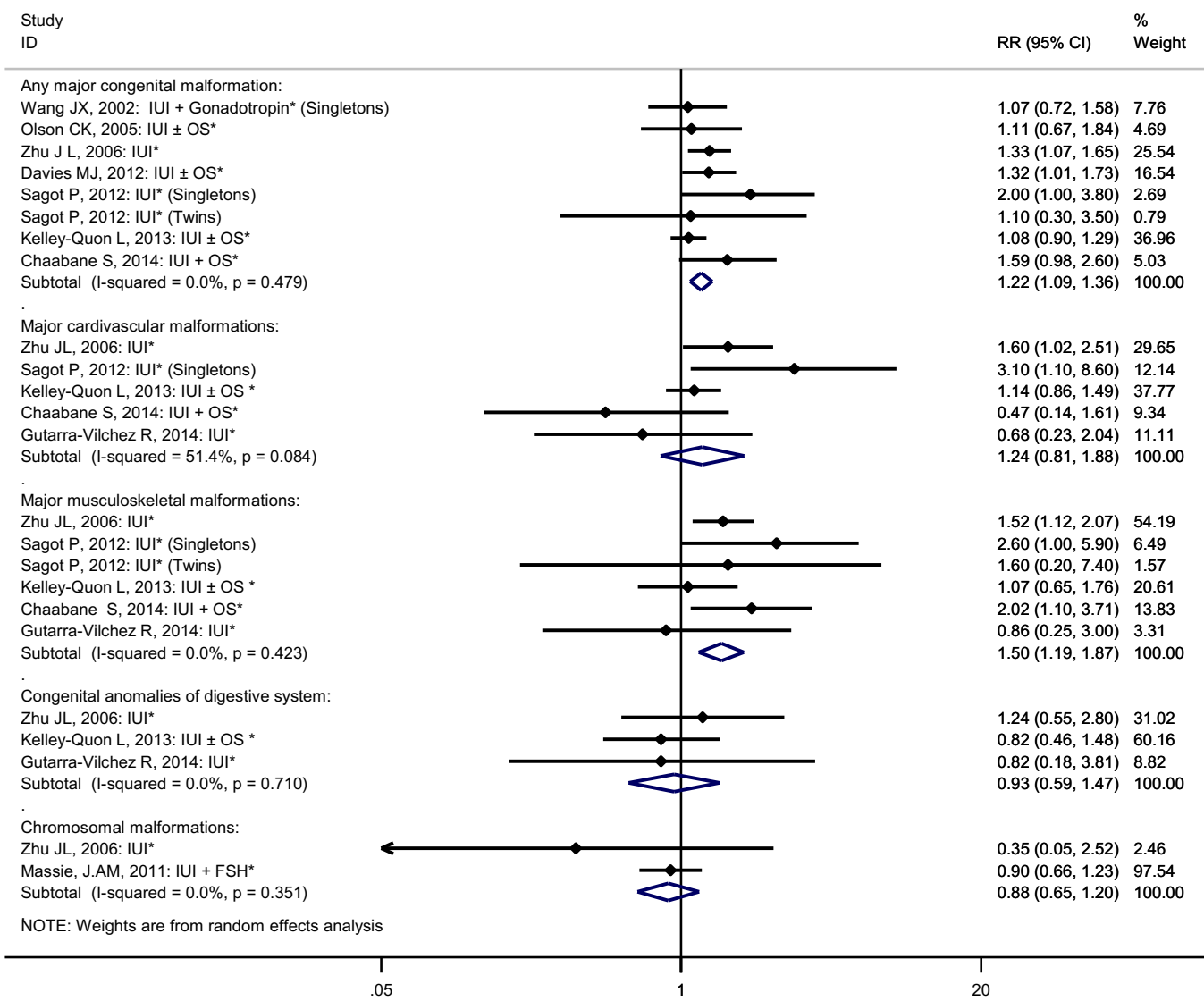
**Figure S27. Forest Plot of the risk of major cardiovascular malformations associated with ovarian stimulation (OS) use compared to natural conception (NC) according to the study design.** \*Adjusted for potential confounders or randomisation. CC: clomiphene citrate.



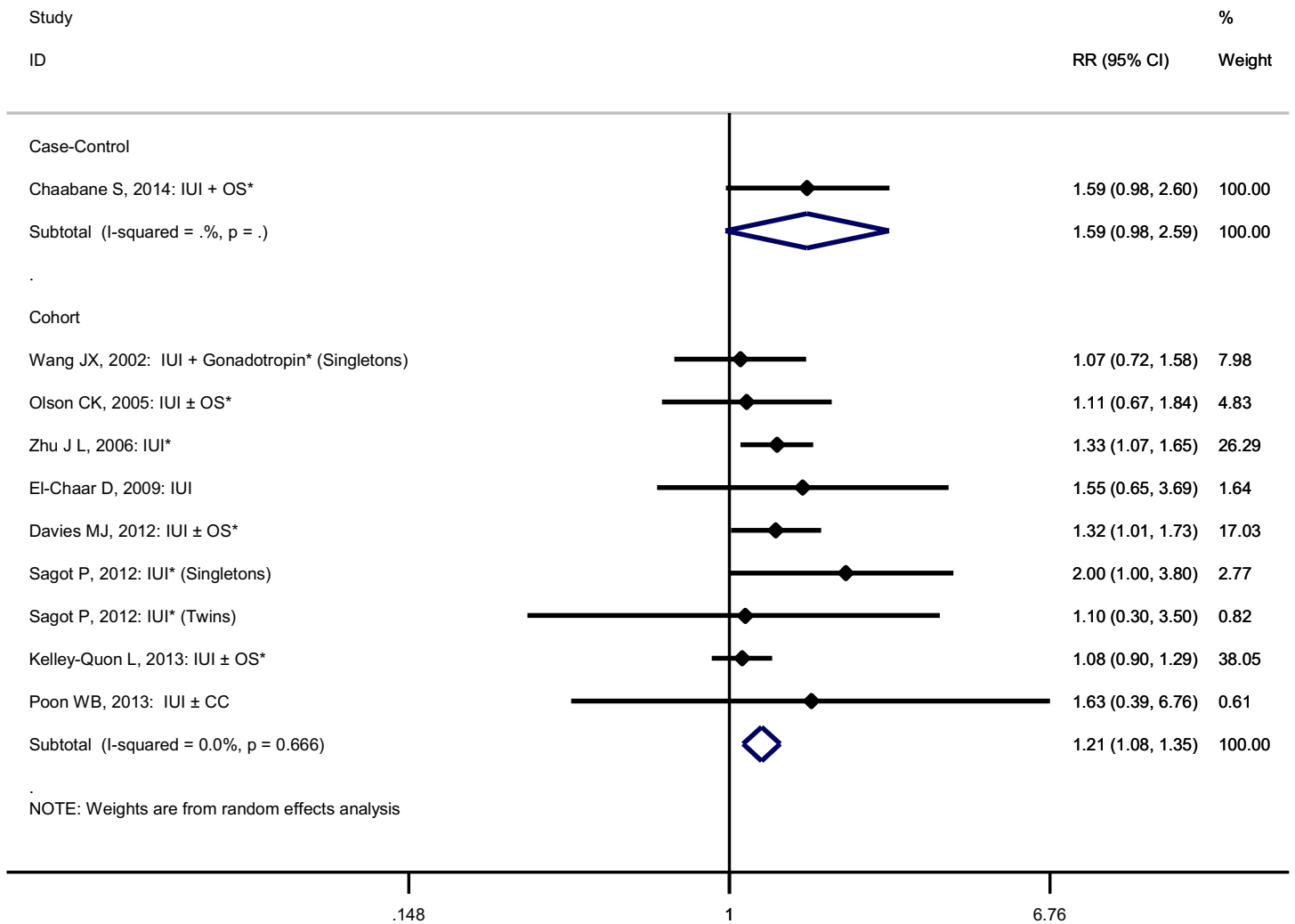
**Figure S28. Forest Plot of the risk of congenital anomalies of digestive system associated with the use of intrauterine insemination (IUI) with or without ovarian stimulation (OS) compared to natural conception (NC) excluding El-Chaar D, 2009. \*Adjusted for potential confounders or randomisation.**



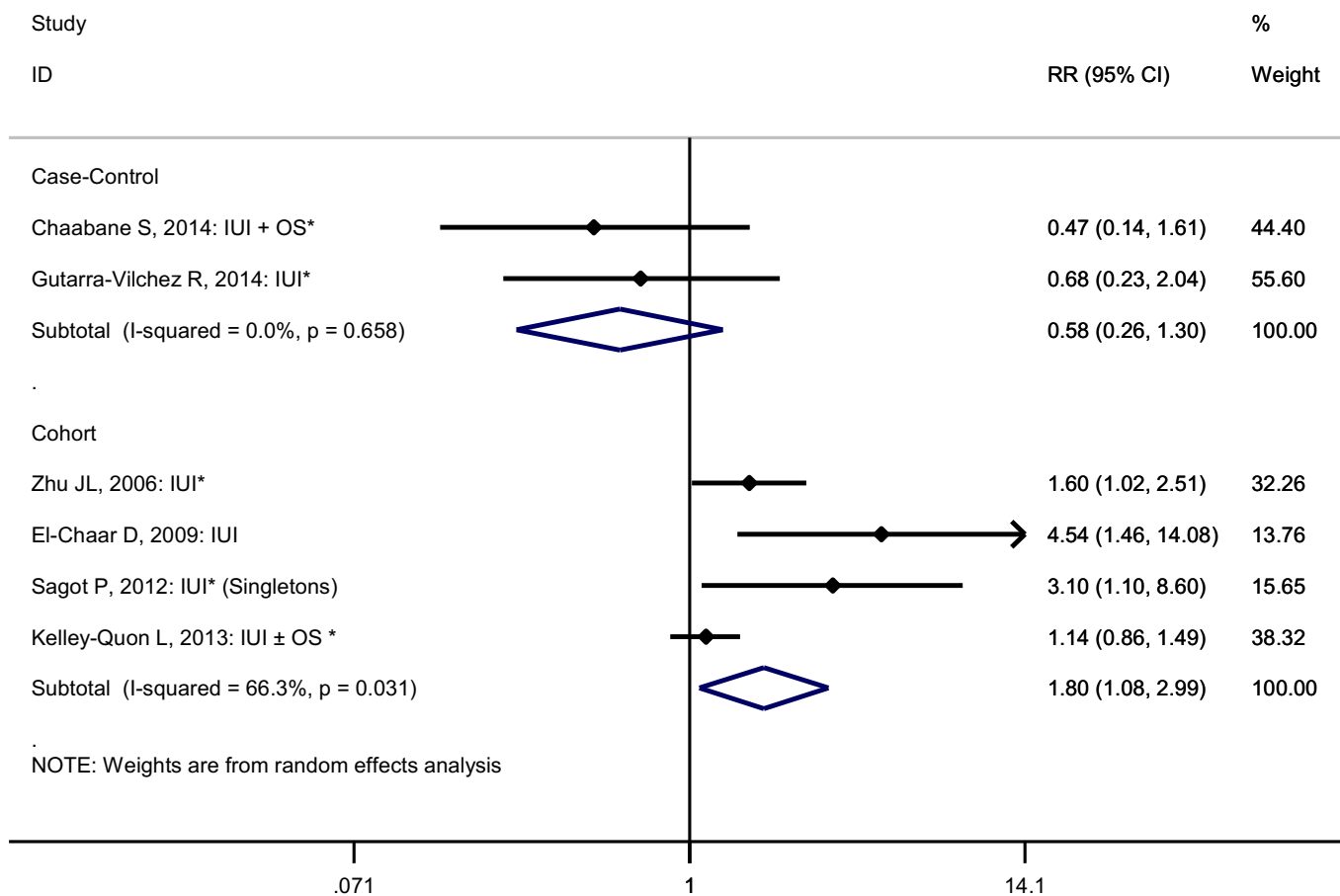
**Figure S29. Forest Plot of the risk of major cardiovascular malformations associated with the use of intrauterine insemination (IUI) with or without ovarian stimulation (OS) compared to natural conception (NC) excluding El-Chaar D, 2009 and Chaabane S et al, 2014. \*Adjusted for potential confounders or randomisation.**



**Figure S30. Forest Plot of the risk of major congenital malformations associated with the use of intrauterine insemination (IUI) with or without ovarian stimulation (OS) compared to natural conception (NC) with adjusted estimates only. \***Adjusted for potential confounders or randomisation. Note: groups contain only adjusted estimates (e.g. cardiovascular malformations and congenital anomalies of eye, ear, face, and neck) were not presented in this sensitivity analysis

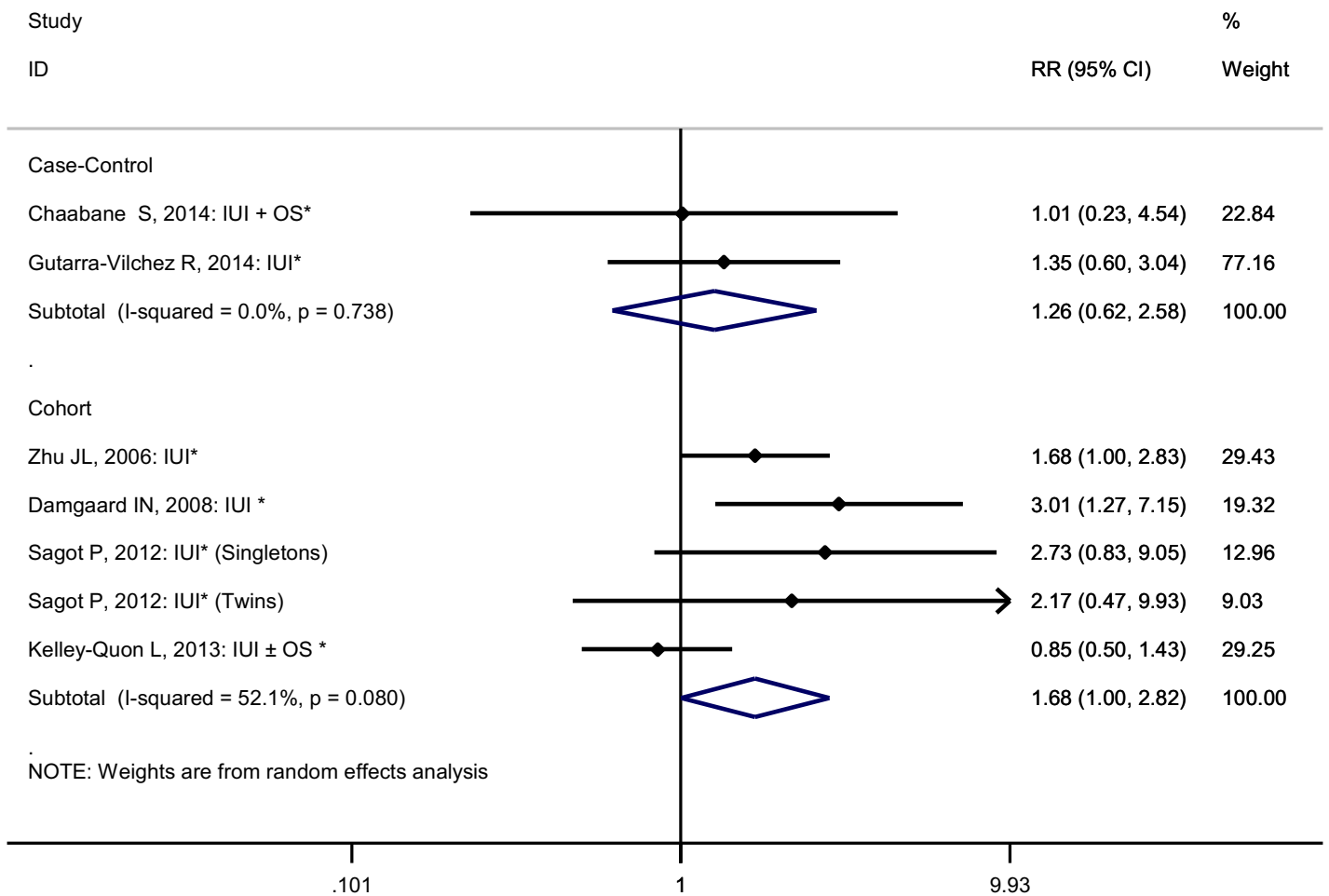


**Figure S31. Forest Plot of the risk of any major congenital malformations associated with the use of intrauterine insemination (IUI) with or without ovarian stimulation (OS) compared to natural conception (NC) according to the study design. \*Adjusted for potential confounders or randomisation. CC: Clomiphene citrate.**

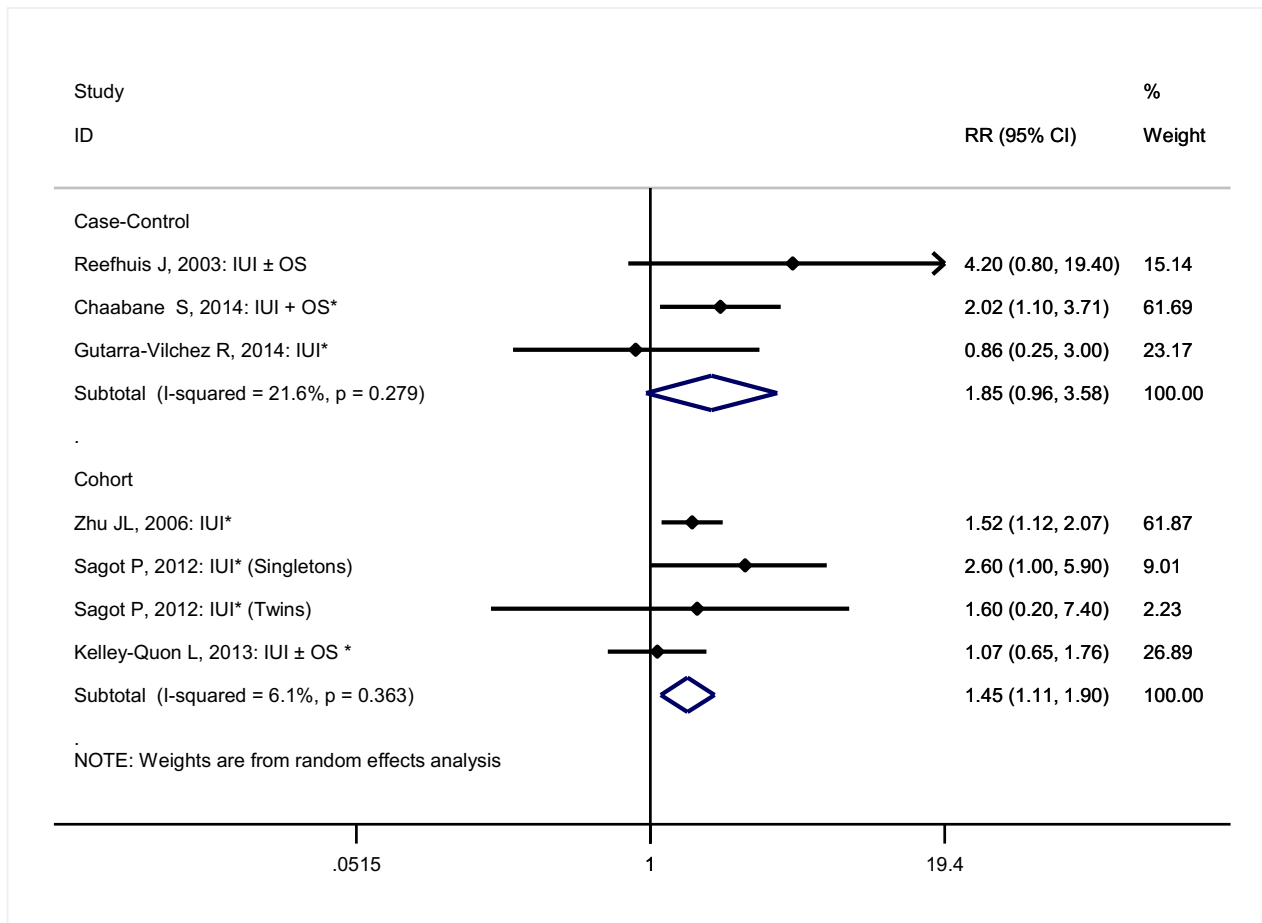


**Figure S32. Forest Plot of the risk of major cardiovascular malformations and anomalies of the circulatory system associated with the use of intrauterine insemination (IUI) with or without ovarian stimulation (OS) compared to natural conception (NC) according to the study design. \*Adjusted for potential confounders or randomisation.**

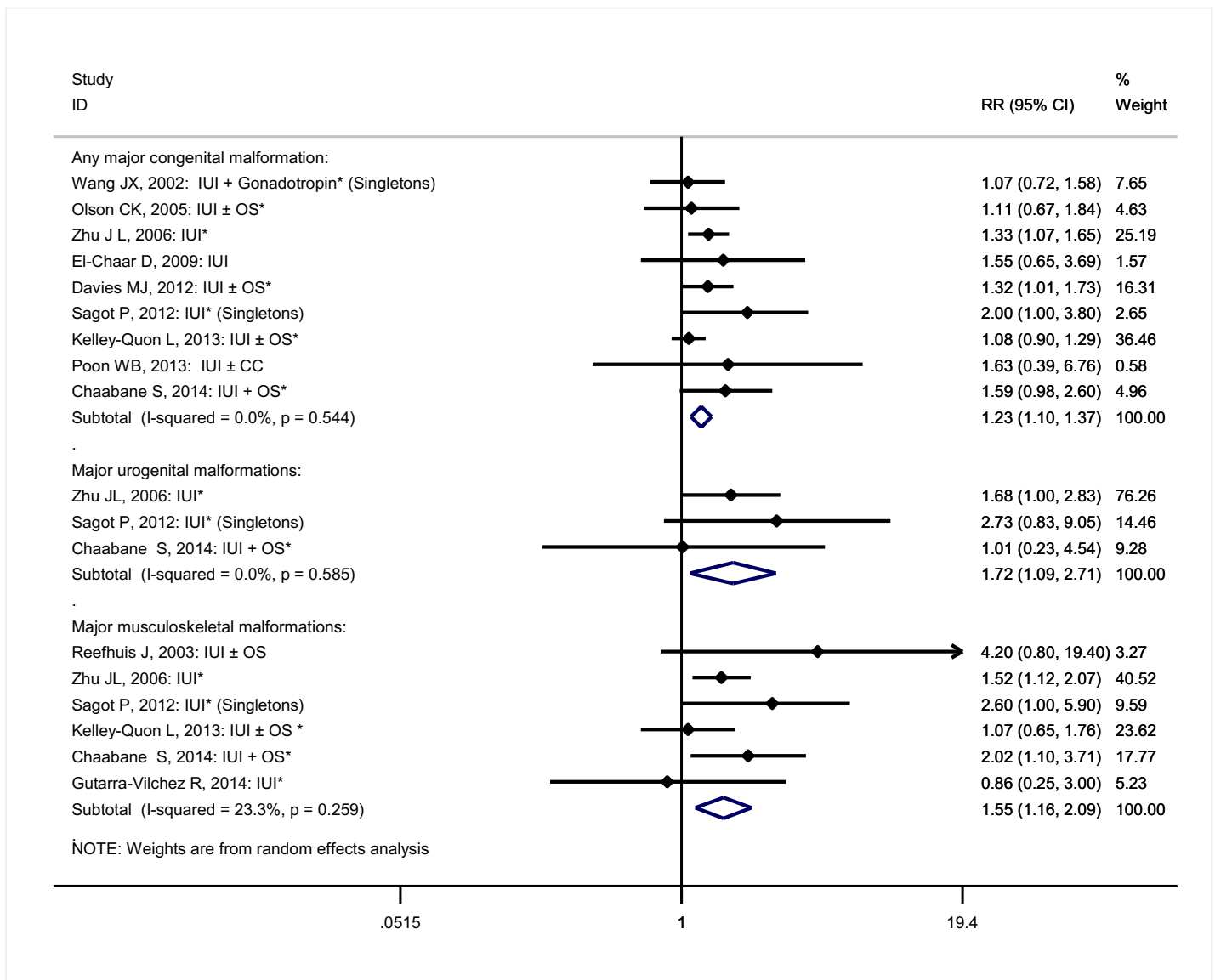




**Figure S33. Forest Plot of the risk of major urogenital malformations associated with the use of intrauterine insemination (IUI) with or without ovarian stimulation (OS) compared to natural conception (NC) according to the study design. \*Adjusted for potential confounders or randomisation.**



**Figure S34. Forest Plot of the risk of major musculoskeletal malformations associated with the use of intrauterine insemination (IUI) with or without ovarian stimulation (OS) compared to natural conception (NC) according to the study design. \*Adjusted for potential confounders or randomisation.**



**Figure S35. Forest Plot of the risk of major congenital malformations associated with the use of intrauterine insemination (IUI) with or without ovarian stimulation (OS) compared to natural conception (NC) excluding twin cohorts. \*Adjusted for potential confounders or randomisation.**

### 5.3.8.6 Supplement 6: Publication bias

```
. metatrim LnRR SE_infLnRR in 9/10, reffect eform funnel
```

Note: default data input format (theta, se\_theta) assumed.

Meta-analysis

Method	Pooled Est	95% CI		Asymptotic		No. of studies
		Lower	Upper	z_value	p_value	
Fixed	0.702	0.155	1.248	2.516	0.012	2
Random	0.702	0.155	1.248	2.516	0.012	

Test for heterogeneity: Q= 0.051 on 1 degrees of freedom (p= 0.821)

Moment-based estimate of between studies variance = 0.000

Trimming estimator: Linear

Meta-analysis type: Random-effects model

iteration	estimate	Tn	# to trim	diff
1	0.702	2	1	3
2	0.683	2	1	0

Filled

Meta-analysis (exponential form)

Method	Pooled Est	95% CI		Asymptotic		No. of studies
		Lower	Upper	z_value	p_value	
Fixed	1.980	1.170	3.351	2.545	0.011	3
Random	1.980	1.170	3.351	2.545	0.011	

Test for heterogeneity: Q= 0.111 on 2 degrees of freedom (p= 0.946)

Moment-based estimate of between studies variance = 0.000

**Figure S36. Trimming and Filled test for the studies on the risk of multiple pregnancy associated with the use of intrauterine compared to the use of ovarian stimulation alone**

```
. metatrim LnRR SE_infLnRR in 11/12, reffect eform funnel
```

Note: default data input format (theta, se\_theta) assumed.

Meta-analysis

	Pooled	95% CI		Asymptotic		No. of
Method	Est	Lower	Upper	z_value	p_value	studies
Fixed	-0.028	-0.370	0.313	-0.163	0.871	2
Random	-0.023	-0.379	0.332	-0.129	0.897	

Test for heterogeneity:  $Q= 1.031$  on 1 degrees of freedom ( $p= 0.310$ )  
Moment-based estimate of between studies variance = 0.003

Trimming estimator: Linear  
Meta-analysis type: Random-effects model

iteration	estimate	Tn	# to trim	diff
1	-0.023	2	1	3
2	-0.105	2	1	0

Filled  
Meta-analysis (exponential form)

	Pooled	95% CI		Asymptotic		No. of
Method	Est	Lower	Upper	z_value	p_value	studies
Fixed	0.900	0.655	1.236	-0.651	0.515	3
Random	0.900	0.608	1.332	-0.526	0.599	

Test for heterogeneity:  $Q= 2.452$  on 2 degrees of freedom ( $p= 0.294$ )  
Moment-based estimate of between studies variance = 0.027

**Figure S37. Trimming and Filled test for the studies on the risk of multiple pregnancy associated with the use of intrauterine compared to the use of in vitro fertilization**

. metatrim LnRR SELnsupRR in 44/46, reffect eform

Note: default data input format (theta, se\_theta) assumed.

Meta-analysis

	Pooled	95% CI		Asymptotic		No. of
Method	Est	Lower	Upper	z_value	p_value	studies
Fixed	0.808	0.122	1.494	2.308	0.021	3
Random	0.808	0.122	1.494	2.308	0.021	

Test for heterogeneity: Q= 0.238 on 2 degrees of freedom (p= 0.888)

Moment-based estimate of between studies variance = 0.000

Trimming estimator: Linear

Meta-analysis type: Random-effects model

iteration	estimate	Tn	# to trim	diff
1	0.808	4	1	6
2	0.674	5	2	2
3	0.631	5	2	0

Filled

Meta-analysis (exponential form)

	Pooled	95% CI		Asymptotic		No. of
Method	Est	Lower	Upper	z_value	p_value	studies
Fixed	1.880	1.080	3.272	2.233	0.026	5
Random	1.880	1.080	3.272	2.233	0.026	

Test for heterogeneity: Q= 0.984 on 4 degrees of freedom (p= 0.912)

Moment-based estimate of between studies variance = 0.000

**Figure S38. Trimming and Filled test for the studies on the risk of congenital anomalies of respiratory system associated with the use of OS alone compared to natural conception.**

. metatrim LnRR SE\_infLnRR in 1/10, reffect eform funnel

Note: default data input format (theta, se\_theta) assumed.

Meta-analysis

Method	Pooled Est	95% CI Lower	95% CI Upper	Asymptotic z_value	Asymptotic p_value	No. of studies
Fixed	0.206	0.097	0.315	3.707	0.000	10
Random	0.206	0.097	0.315	3.707	0.000	

Test for heterogeneity: Q= 6.772 on 9 degrees of freedom (p= 0.661)  
Moment-based estimate of between studies variance = 0.000

Trimming estimator: Linear

Meta-analysis type: Random-effects model

iteration	estimate	Tn	# to trim	diff
1	0.206	37	2	55
2	0.192	38	2	2
3	0.192	38	2	0

Filled

Meta-analysis (exponential form)

Method	Pooled Est	95% CI Lower	95% CI Upper	Asymptotic z_value	Asymptotic p_value	No. of studies
Fixed	1.212	1.088	1.349	3.505	0.000	12
Random	1.212	1.088	1.349	3.505	0.000	

Test for heterogeneity: Q= 9.010 on 11 degrees of freedom (p= 0.621)  
Moment-based estimate of between studies variance = 0.000

**Figure S39. Trimming and Filled test for the studies on the risk of any congenital malformation associated with the use of intrauterine insemination compared to natural conception.**

. metatrim LnRR SE\_infLnRR in 24/30, reffect eform

Note: default data input format (theta, se\_theta) assumed.

Meta-analysis

Method	Pooled Est	95% CI Lower	95% CI Upper	Asymptotic z_value	Asymptotic p_value	No. of studies
Fixed	0.416	0.192	0.641	3.631	0.000	7
Random	0.419	0.181	0.656	3.454	0.001	

Test for heterogeneity: Q= 6.221 on 6 degrees of freedom (p= 0.399)  
Moment-based estimate of between studies variance = 0.005

Trimming estimator: Linear

Meta-analysis type: Random-effects model

iteration	estimate	Tn	# to trim	diff
1	0.419	17	1	28
2	0.397	19	2	4
3	0.364	20	2	2
4	0.364	20	2	0

Filled

Meta-analysis (exponential form)

Method	Pooled Est	95% CI Lower	95% CI Upper	Asymptotic z_value	Asymptotic p_value	No. of studies
Fixed	1.439	1.158	1.788	3.289	0.001	9
Random	1.424	1.086	1.869	2.554	0.011	

Test for heterogeneity: Q= 9.505 on 8 degrees of freedom (p= 0.302)  
Moment-based estimate of between studies variance = 0.027

**Figure S40. Trimming and Filled test for the studies on the risk of musculoskeletal malformations associated with the use of intrauterine insemination compared to natural conception.**



```
. metatrim LnRR SE_inflnRR in 17/23, reffect eform
```

Note: default data input format (theta, se\_theta) assumed.

Meta-analysis

	Pooled	95% CI		Asymptotic		No. of
Method	Est	Lower	Upper	z_value	p_value	studies
Fixed	0.370	0.077	0.662	2.479	0.013	7
Random	0.420	0.041	0.798	2.173	0.030	

Test for heterogeneity: Q= 8.564 on 6 degrees of freedom (p= 0.200)  
Moment-based estimate of between studies variance = 0.074

Trimming estimator: Linear

Meta-analysis type: Random-effects model

iteration	estimate	Tn	# to trim	diff
1	0.420	17	1	28
2	0.284	21	2	8
3	0.222	22	2	2
4	0.222	22	2	0

Filled

Meta-analysis (exponential form)

	Pooled	95% CI		Asymptotic		No. of
Method	Est	Lower	Upper	z_value	p_value	studies
Fixed	1.248	0.953	1.634	1.611	0.107	9
Random	1.265	0.843	1.898	1.135	0.256	

Test for heterogeneity: Q= 15.210 on 8 degrees of freedom (p= 0.055)  
Moment-based estimate of between studies variance = 0.166

**Figure S41. Trimming and Filled test for the studies on the risk of urogenital malformations associated with the use of intrauterine insemination compared to natural conception.**

### 5.3.8.7 Supplement 7: PRISMA checklist table



Section/topic	#	Checklist item	Reported on page #
<b>TITLE: Ovarian stimulation, intrauterine insemination, multiple pregnancy and major congenital malformations: a systematic review and meta-analysis- The ART Rev study</b>			1
Title	1	Identify the report as a systematic review, meta-analysis, or both.	1
<b>ABSTRACT</b>			
Structured summary	2	Provide a structured summary including, as applicable: background; objectives; data sources; study eligibility criteria, participants, and interventions; study appraisal and synthesis methods; results; limitations; conclusions and implications of key findings; systematic review registration number.	6-7
<b>INTRODUCTION</b>			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of what is already known.	8-9
Objectives	4	Provide an explicit statement of questions being addressed with reference to participants, interventions, comparisons, outcomes, and study design (PICOS).	10
<b>METHODS</b>			
Protocol and registration	5	Indicate if a review protocol exists, if and where it can be accessed (e.g., Web address), and, if available, provide registration information including registration number.	NA
Eligibility criteria	6	Specify study characteristics (e.g., PICOS, length of follow-up) and report characteristics (e.g., years considered, language, publication status) used as criteria for eligibility, giving rationale.	12-13
Information sources	7	Describe all information sources (e.g., databases with dates of coverage, contact with study authors to identify additional studies) in the search and date last searched.	11-12
Search	8	Present full electronic search strategy for at least one database, including any limits used, such that it could be repeated.	11 and Supplement 1
Study selection	9	State the process for selecting studies (i.e., screening, eligibility, included in systematic review, and, if applicable, included in the meta-analysis).	13-14 and Supplement 2
Data collection process	10	Describe method of data extraction from reports (e.g., piloted forms, independently, in duplicate) and any processes for obtaining and confirming data from investigators.	14
Data items	11	List and define all variables for which data were sought (e.g., PICOS, funding sources) and any assumptions and simplifications made.	14-16

Risk of bias in individual studies	12	Describe methods used for assessing risk of bias of individual studies (including specification of whether this was done at the study or outcome level), and how this information is to be used in any data synthesis.	16-17
Summary measures	13	State the principal summary measures (e.g., risk ratio, difference in means).	18
Synthesis of results	14	Describe the methods of handling data and combining results of studies, if done, including measures of consistency (e.g., $I^2$ ) for each meta-analysis.	17-18

Section/topic	#	Checklist item	Reported on page #
Risk of bias across studies	15	Specify any assessment of risk of bias that may affect the cumulative evidence (e.g., publication bias, selective reporting within studies).	17-18
Additional analyses	16	Describe methods of additional analyses (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression), if done, indicating which were pre-specified.	17-18
<b>RESULTS</b>			
Study selection	17	Give numbers of studies screened, assessed for eligibility, and included in the review, with reasons for exclusions at each stage, ideally with a flow diagram.	20 and 49
Study characteristics	18	For each study, present characteristics for which data were extracted (e.g., study size, PICOS, follow-up period) and provide the citations.	20-21 56-65
Risk of bias within studies	19	Present data on risk of bias of each study and, if available, any outcome level assessment (see item 12).	20-22 and supplement 3
Results of individual studies	20	For all outcomes considered (benefits or harms), present, for each study: (a) simple summary data for each intervention group (b) effect estimates and confidence intervals, ideally with a forest plot.	22-36 50-55
Synthesis of results	21	Present results of each meta-analysis done, including confidence intervals and measures of consistency.	22-36 50-55
Risk of bias across studies	22	Present results of any assessment of risk of bias across studies (see Item 15).	22-36 50-55 and supplement 3
Additional analysis	23	Give results of additional analyses, if done (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression [see Item 16]).	21-32 and supplement 4, 5, 6

<b>DISCUSSION</b>			
Summary of evidence	24	Summarize the main findings including the strength of evidence for each main outcome; consider their relevance to key groups (e.g., healthcare providers, users, and policy makers).	37-38
Limitations	25	Discuss limitations at study and outcome level (e.g., risk of bias), and at review-level (e.g., incomplete retrieval of identified research, reporting bias).	42-47
Conclusions	26	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence, and implications for future research.	48
<b>FUNDING</b>			
Funding	27	Describe sources of funding for the systematic review and other support (e.g., supply of data); role of funders for the systematic review.	3

### 5.3.8.8 Supplements 8:

#### Reference List

- [1] Abu-Heija AT, Fleming R, Yates RWS, et al. Pregnancy outcome following exposure to gonadotrophin-releasing hormone analogue during early pregnancy: Comparisons in patients with normal or elevated luteinizing hormone. *Hum Reprod* 1995; 10(12):3317-21.
- [2] Ahlgren M, Kallen B, Rannevik G. Outcome of pregnancy after clomiphene therapy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1976; 55(4):371-5.
- [3] Correy JF, Marsden DE, Schokman FC. The outcome of pregnancy resulting from clomiphene-induced ovulation. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1982; 22(1):18-21.
- [4] Karow WG, Payne SA. Pregnancy after clomiphene citrate treatment. *Fertil Steril* 1968; 19(3):351-62.
- [5] Papaleo E, Unfer V, Baillargeon JP, et al. Myo-inositol in patients with polycystic ovary syndrome: A novel method for ovulation induction. *Gynecol Endocrinol* 2007; 23(12):700-3.
- [6] Rein MS, Barbieri RL, Greene MF. The causes of high-order multiple gestation. *Int J Fertil* 1990; 35(3):154-6.
- [7] Spadoni LR, Cox DW, Smith DC. Use of human menopausal gonadotropin for the induction of ovulation. *Am J Obstet Gynecol* 1974; 120(7):988-93.
- [8] Van Santbrink EJP, Donderwinkel PFJ, Van Dessel JHM, et al. Gonadotrophin induction of ovulation using a step-down dose regimen: Single-centre clinical experience in 82 patients. *Hum Reprod* 1995; 10(5):1048-53.
- [9] Yanagisawa S, Maeda K, Tazuke Y, et al. Do neonates conceived after assisted reproductive technology require neonatal surgery more frequently? A 5-year single-center experience. *J Obstet Gynaecol Res* 2013; 39(5):974-8.
- [10] Berinder K, Hulting AL, Granath F, et al. Parity, pregnancy and neonatal outcomes in women treated for hyperprolactinaemia compared with a control group. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007; 67(3):393-7.
- [11] Martinez-Frias ML, Rodriguez-Pinilla E, Bermejo E, et al. Prenatal exposure to sex hormones: A case-control study. *Teratology* 1998; 57(1):8-12.
- [12] Jaques AM, Amor DJ, Baker HWG, et al. Adverse obstetric and perinatal outcomes in subfertile women conceiving without assisted reproductive technologies. *Fertil Steril* 2010; 94(7):2674-9.
- [13] Ron-el R, Soffer Y, Langer R, et al. Low multiple pregnancy rate in combined clomiphene citrate--human menopausal gonadotrophin treatment for ovulation induction or enhancement. *Hum Reprod* 1989; 4(5):495-500.
- [14] Duwe KN, Reefhuis J, Honein MA, et al. Epidemiology of fertility treatment use among U.S. women with liveborn infants, 1997-2004. *J Womens Health* 2010; 19(3):407-16.
- [15] Reefhuis J, Honein MA, Schieve LA, et al. Use of clomiphene citrate and birth defects, National Birth Defects Prevention Study, 1997-2005. *Hum Reprod* 2011; 26(2):451-7.
- [16] Papageorgiou TC, Guibert J, Savale M, et al. Low dose recombinant FSH treatment may reduce multiple gestations caused by controlled ovarian hyperstimulation and intrauterine insemination. *BJOG* 2004; 111(11):1277-82.
- [17] Scemama H, Salat-Baroux J, Antoine JM, et al. Interest of superovulation with intra uterine insemination. [French]

Interet De L'hyperstimulation Controlee Dans Les Inseminations Intra-Uterines. *Contraception Fertilité Sexualité* 1995; 23(1):37-44.

[18] Badawy A, Elnashar A, Totongy M. Clomiphene citrate or aromatase inhibitors for superovulation in women with unexplained infertility undergoing intrauterine insemination: a prospective randomized trial. *Fertil Steril* 2009; 92(4):1355-9.

[19] Steures P, van der Steeg JW, Hompes PG, et al. Effectiveness of intrauterine insemination in subfertile couples with an isolated cervical factor: a randomized clinical trial. *Fertil Steril* 2007; 88(6):1692-6.

[20] Steures P, van der Steeg JW, Hompes PG, et al. Intrauterine insemination with controlled ovarian hyperstimulation versus expectant management for couples with unexplained subfertility and an intermediate prognosis: a randomised clinical trial. *Lancet* 2006; 368(9531):216-21.

[21] Ombelet W, Martens G, De Sutter P, et al. Perinatal outcome of 12,021 singleton and 3108 twin births after non-IVF-assisted reproduction: a cohort study. *Hum Reprod* 2006; 21(4):1025-32.

[22] Check JH, Chase JS, Adelson HG, et al. A conservative treatment protocol with human menopausal gonadotropins aimed at reducing multiple births, KONSERVATIVES BEHANDLUNGSSCHEMA MIT HMG UND HAUFIGKEIT VON MEHRLINGSSCHWANGERSCHAFTEN. *J Perinat Med* 1993; 21(4):315-9.

[23] Ahinko-Hakamaa K, Huhtala H, Tinkanen H. Success in intrauterine insemination: The role of etiology. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2007; 86(7):855-60.

[24] Garrido N, Melo MAB, Simon C, et al. Ovarian stimulation length, number of follicles higher than 17mm and estradiol on the day of human chorionic gonadotropin administration are risk factors for multiple pregnancy in intrauterine insemination. *Reprod Med Biol* 2007; 6(1):19-26.

[25] Antman AM, Politch JA, Ginsburg ES. Conversion of high-response gonadotropin intrauterine insemination cycles to in vitro fertilization results in excellent ongoing pregnancy rates. *Fertil Steril* 2002; 77(4):715-20.

[26] Dickey RP, Taylor SN, Lu PY, et al. Clomiphene citrate intrauterine insemination (IUI) before gonadotropin IUI affects the pregnancy rate and the rate of high-order multiple pregnancies. *Fertil Steril* 2004; 81(3):545-50.

[27] Bendsdorp AJ, Slappendel E, Koks C, et al. The INeS study: prevention of multiple pregnancies: a randomised controlled trial comparing IUI COH versus IVF e SET versus MNC IVF in couples with unexplained or mild male subfertility. *BMC Womens Health* 2009; 9:35.

[28] Katsoff B, Wilson C, Check JH, et al. Fertilization by intracytoplasmic sperm injection (ICSI) does not impair subsequent pregnancy outcome following frozen embryo transfer (ET) as determined by a large retrospective analysis. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2006; 33(4):203-4.

[29] Stewart JE, Allred EN, Collins M, et al. Risk of cranial ultrasound abnormalities in very-low-birth-weight infants conceived with assisted reproductive techniques. *J Perinatol* 2002; 22(1):37-45.

[30] Maman E, Lunenfeld E, Levy A, et al. Obstetric outcome of singleton pregnancies conceived by in vitro fertilization and ovulation induction compared with those conceived spontaneously. *Fertil Steril* 1998; 70(2):240-5.

[31] Daubeney PEF, Van Stiphout N, Schofield S, et al. Assisted conception and the risk of congenital heart disease: A case control study. *J Am Coll Cardiol* 2012; 1):E768.



- [32] Chow JS, Benson CB, Racowsky C, et al. Frequency of a monozygotic pair in multiple gestations: relationship to mode of conception. *J Ultrasound Med* 2001; 20(7):757-60; quiz 61.
- [33] Cook JL, Geran L, Rotermann M. Multiple births associated with assisted human reproduction in Canada. *Journal of Obstetrics & Gynaecology Canada: JOGC* 2011; 33(6):609-16.
- [34] de Mouzon J. The particular problems of ambulatory controlled ovarian stimulation. *Reproductive Biomedicine Online* 2007; 15 Suppl 3:8-12.
- [35] Derom R, Derom C, Vlietinck R, et al. Twin pregnancies after medically assisted reproduction: epidemiology, comparative perinatal morbidity and mortality. *J Perinat Med* 1991; 19 Suppl 1:229-33.
- [36] Tarlatzis BC, Toncheva DI, Vatev IT. Significance of chromosomal aberrations for the unsuccessful procedures of assisted reproduction. *European Journal of Obstetrics Gynecology and Reproductive Biology* 2000; 88(2):181-7.
- [37] Ho CH, Peng FS, Chen HF, et al. Twin pregnancies conceived by assisted reproductive technology: Maternal and perinatal outcomes. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology* 2005; 44(4):332-7.
- [38] Tararbit K, Houyel L, Bonnet D, et al. Risk of congenital heart defects associated with assisted reproductive technologies: a population-based evaluation. *Eur Heart J* 2011; 32(4):500-8.
- [39] Tararbit K, Lelong N, Thieulin A-C, et al. The risk for four specific congenital heart defects associated with assisted reproductive techniques: a population-based evaluation. *Hum Reprod* 2013; 28(2):367-74.
- [40] Forman R, Gill S, Moretti M, et al. Fetal safety of letrozole and clomiphene citrate for ovulation induction. *Journal of Obstetrics & Gynaecology Canada: JOGC* 2007; 29(8):668-71.
- [41] Gutarra-Vilchez R, Santamarina-Rubio E, Salvador J, et al. Birth defects in medically assisted reproduction pregnancies in the city of Barcelona. *Prenat Diagn* 2014; 34(4):327-34.
- [42] Tulandi T, Martin J, Al-Fadhli R, et al. Congenital malformations among 911 newborns conceived after infertility treatment with letrozole or clomiphene citrate. *Fertil Steril* 2006; 85(6):1761-5.
- [43] Addor V, Santos-Eggimann B, Fawer CL, et al. Impact of infertility treatments on the health of newborns. *Fertil Steril* 1998; 69(2):210-5.
- [44] Bánhidly F, Ács N, Czeizel AE. Ovarian cysts, clomiphene therapy, and the risk of neural tube defects. *International Journal of Gynecology & Obstetrics* 2008; 100(1):86-8.
- [45] Chaabane S, Sheehy O, Monnier P, et al. Medically assisted reproduction (MAR), including ovulation stimulators, and the risk of major congenital malformations: the AtRISK Study Annual Conference The Canadian Association for Population Therapeutics CAPT 2014.
- [46] Davies MJ, Moore VM, Willson KJ, et al. Reproductive technologies and the risk of birth defects. *N Engl J Med* 2012; 366(19):1803-13.
- [47] El-Chaar D, Yang Q, Gao J, et al. Risk of birth defects increased in pregnancies conceived by assisted human reproduction. *Fertil Steril* 2009; 92(5):1557-61.
- [48] Kallen B, Robert-Gnansia E. Maternal drug use, fertility problems, and infant craniostenosis. *Cleft Palate Craniofac J* 2005; 42(6):589-93.
- [49] Kurachi K, Aono T, Minagawa J, et al. Congenital malformations of newborn infants after clomiphene-induced ovulation. *Fertil Steril* 1983; 40(2):187-9.
- [50] Kuwata T, Matsubara S, Ohkuchi A, et al. The risk of birth defects in dichorionic twins conceived by assisted reproductive technology. *Twin Res* 2004; 7(3):223-7.

- [51] Lammer EJ. Clomiphene-induced ovulation and the risk of neural tube defects. *Reprod Toxicol* 1995; 9(5):491-3.
- [52] Levene MI, Wild J, Steer P. Higher multiple births and the modern management of infertility in Britain. For the British Association of Perinatal Medicine. *Br J Obstet Gynaecol* 1992; 99(7):607-13.
- [53] Medveczky E, Puho E, Czeizel EA. The use of drugs in mothers of offspring with neural-tube defects. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2004; 13(7):443-55.
- [54] Meijer WM, de Jong-Van den Berg LTW, van den Berg MD, et al. Clomiphene and hypospadias on a detailed level: Signal or chance? *Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology* 2006; 76(4):249-52.
- [55] Mills JL, Simpson JL, Rhoads GG, et al. Risk of neural tube defects in relation to maternal fertility and fertility drug use. *Lancet* 1990; 336(8707):103-4.
- [56] Milunsky A, Derby LE, Jick H. Ovulation induction and neural tube defects. *Teratology* 1990; 42(5):467.
- [57] Murphy MFG, Neale RE, Hey K, et al. Pregnancy outcome among twins conceived after subfertility treatment compared with natural twins: A population-based study. *Twin Research and Human Genetics* 2006; 9(2):279-84.
- [58] Reefhuis J, Honein MA, Shaw GM, et al. Fertility treatments and craniosynostosis: California, Georgia, and Iowa, 1993-1997. *Pediatrics* 2003; 111(5 Part 2):1163-6.
- [59] Shaw GM, Lammer EJ, Velie EM. Ovulation induction by clomiphene and neural tube defects. *Reprod Toxicol* 1995; 9(4):399-400.
- [60] Sorensen HT, Pedersen L, Skriver MV, et al. Use of clomifene during early pregnancy and risk of hypospadias: Population based case-control study. *Br Med J* 2005; 330(7483):126-7.
- [61] Wu YW, Croen LA, Henning L, et al. Potential association between infertility and spinal neural tube defects in offspring. *Birth Defects Research Part A - Clinical and Molecular Teratology* 2006; 76(10):718-22.
- [62] Werler MM, Louik C, Shapiro S, et al. Ovulation induction and risk of neural tube defects. *Lancet* 1994; 344(8920):445-6.
- [63] Whiteman D, Murphy M, Hey K, et al. Reproductive factors, subfertility, and risk of neural tube defects: a case-control study based on the Oxford Record Linkage Study Register. *Am J Epidemiol* 2000; 152(9):823-8.
- [64] Zhu JL, Basso O, Obel C, et al. Infertility, infertility treatment, and congenital malformations: Danish national birth cohort. [Reprint in *Ugeskr Laeger*. 2007 Mar 5;169(10):918-20; PMID: 17359737]. *BMJ* 2006; 333(7570):679.
- [65] Olson CK, Keppler-Noreuil KM, Romitti PA, et al. In vitro fertilization is associated with an increase in major birth defects. *Fertil Steril* 2005; 84(5):1308-15.
- [66] Poon WB, Lian WB. Perinatal outcomes of intrauterine insemination/clomiphene pregnancies represent an intermediate risk group compared with in vitro fertilisation/intracytoplasmic sperm injection and naturally conceived pregnancies. *J Paediatr Child Health* 2013; 49(9):733-40.
- [67] Conway DA, Patel SS, Liem J, et al. The risk of cytogenetic abnormalities in the late first trimester of pregnancies conceived through assisted reproduction. *Fertil Steril* 2011; 95(2):503-6.
- [68] Damgaard IN, Jensen TK, Petersen JH, et al. Risk factors for congenital cryptorchidism in a prospective birth cohort study. *PLoS One* 2008; 3(8).

- [69] Kelley-Quon LI, Tseng C-H, Janzen C, et al. Congenital malformations associated with assisted reproductive technology: A California statewide analysis. *J Pediatr Surg* 2013; 48(6):1218-24.
- [70] Sagot P, Bechoua S, Ferdynus C, et al. Similarly increased congenital anomaly rates after intrauterine insemination and IVF technologies: a retrospective cohort study. *Hum Reprod* 2012; 27(3):902-9.
- [71] Wang JX, Norman RJ, Kristiansson P. The effect of various infertility treatments on the risk of preterm birth. *Hum Reprod* 2002; 17(4):945-9.
- [72] Blumenfeld Z, Lang N, Amit A, et al. Native gonadotropin-releasing hormone for triggering follicular maturation in polycystic ovary syndrome patients undergoing human menopausal gonadotropin ovulation induction. *Fertil Steril* 1994; 62(3):456-60.
- [73] Chaabane S, Sheehy O, Monnier P, et al. Association between ovarian stimulators with or without intrauterine insemination and assisted reproductive technologies on multiple births. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 213(4): 511.e1-.e14.
- [74] Gerardin P, Boumahni B, Choker G, et al. Twin pregnancies in southern Reunion Island: A three-year cross-sectional study of risk factors and complications. [French] Grossesses gemellaires dans le sud de l'île de la Reunion: Etude transversale sur 3 ans des facteurs de risque et des complications. *Journal de Gynecologie Obstetrique et Biologie de la Reproduction* 2006; 35(8):804-12.
- [75] Kallen B, Olausson PO, Nygren KG. Neonatal outcome in pregnancies from ovarian stimulation. *Obstet Gynecol* 2002; 100(3):414-9.
- [76] Lynch A, McDuffie R, Murphy J, et al. Assisted reproductive interventions and multiple birth. *Obstet Gynecol* 2001; 97(2):195-200.
- [77] Marchand E, Poncelet C, Carbillon L, et al. Is there more complications with pregnancies from the assisted reproductive technology than spontaneous pregnancies? A retrospective study over 6 years. [French] Les grossesses issues de l'assistance medicale a la procreation se compliquent-elles plus que les grossesses spontanees? Etude retrospective sur six ans. *Journal de Gynecologie Obstetrique et Biologie de la Reproduction* 2011; 40(6):522-8.
- [78] Mitwally MF, Biljan MM, Casper RF. Pregnancy outcome after the use of an aromatase inhibitor for ovarian stimulation. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192(2):381-6.
- [79] Schachter M, Raziell A, Friedler S, et al. Monozygotic twinning after assisted reproductive techniques: A phenomenon independent of micromanipulation. *Hum Reprod* 2001; 16(6):1264-9.
- [80] Seki K, Seki M, Kato K. Outcome of pregnancy and follow-up of children conceived by ovulation induction. *Asia Oceania J Obstet Gynaecol* 1983; 9(1):59-69.
- [81] Shibahara H, Kikuchi K, Hirano Y, et al. Increase of multiple pregnancies caused by ovulation induction with gonadotropin in combination with metformin in infertile women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2007; 87(6):1487-90.
- [82] Zhu JL, Basso O, Obel C, et al. Infertility, infertility treatment and twinning: The Danish National Birth Cohort. *Hum Reprod* 2007; 22(4):1086-90.
- [83] Sanam M. Evaluation of spontaneous abortion and multiple gestation rates in patients undergoing ovulation induction and intrauterine insemination. *Journal of the Bahrain Medical Society* 2008; 20(1):31-4.

Tableau 5.4 : Tableau résumant les principaux résultats du projet de thèse

<b>PMA</b>	<b>Naissances ou grossesses multiples</b>	
<b>Exposition vs. Comparateur</b>	TWINPREG (Étude 1) OR ajusté (95%IC)	ART_Rev (Étude 3) RR/OR combiné (95%IC)
SO vs. CS	<b>4,5 (3,2-6,4)</b>	<b>8,8 (5,09-15,20)</b>
CC vs CS	N/E	<b>8,29 (4,66-14,76)</b>
SO oraux vs. CS	<b>4,45 (3,14-6,30)</b>	N/E
SO injectables vs. CS	<b>11,26 (2,87-44,14)</b>	N/E
SO injectables vs. SO oraux	<b>2,12 (1,15-3,91)</b>	N/E
IIU vs. CS	<b>9,32 (5,6-15,50)</b>	<b>4,40 (1,20-16,05)</b>
IIU vs. SO	<b>1,98 (1,12-3,49)</b>	<b>2,02 (1,17-3,48)</b>
TRA vs. CS	<b>31,00 (17,99-53,40)</b>	N/E
TRA vs. SO	<b>6,81 (3,72-12,49)</b>	N/E

Issue périnatale	Malformations congénitales majeures					
Projets de thèse	AtRISK (Étude 2) OR ajusté (95%IC)			ART_Rev (Étude 3) RR/OR combiné (95%IC)		
Type	SO vs. CS	IIU vs. CS	TRA vs. CS	SO vs. CS	CC vs CS	IIU vs. CS
<b>Tout type de MCM (CIM-9: 740 à 759; CIM-10: Q00-Q99)</b>	1,04 (0,70-1,53)	1,59 (0,98-2,60)	<b>1,50(1,03-2,19)</b>	<b>1,18 (1,03-1,36)</b>	1,47 (0,55-3,90)	<b>1,23 (1,10-1,37)</b>
<b>Malformations du système cardiovasculaire (CIM-9: 745-747; CIM-10: Q20-Q28)</b>	0.63(0.28-1.43)	0.47(0.14-1.61)	1.10(0.54-2.23)	1,17 (0,87-1,57)	1,27 (0,95-1,70)	1,41 (0,88-2,26)
<b>Malformations du système urogénital (CIM-9: 752-753; CIM-10: Q50-Q56 et Q60-Q64)</b>	0.83(0.27-2.50)	1.01(0.23-4.54)	<b>3.11(1.33-7.27)</b>	1,29 (0,97-1,72)	1,59 (0,59-4,28)	<b>1,52 (1,04-2,22)</b>
<b>Malformations du système musculosquelettique (CIM-9: 754-756; CIM-10: Q65-Q79)</b>	1.27(0.75-2.13)	<b>2.02(1.10-3.71)</b>	1.46(0.86-2.48)	1,48 (1,21-1,81)	<b>1,77 (1,20-2,60)</b>	1,54 (1,20-1,98)
<b>Malformations du système nerveux central (ICD-9: 740-742; CIM-10: Q00-Q07)</b>	N/E	N/E	N/E	<b>1,73 (1,15-2,61)</b>	1,81 (1,09-3,02)	1,53 (0,65-3,58)
<b>Malformations des lèvres avec ou sans la fente palatine (CIM-9: 749; CIM-10: Q35-Q37)</b>	N/E	N/E	N/E	1,03 (0,72-1,48)	1,17 (0,61-2,24) †	N/E

<b>Malformations des yeux, des oreilles, du visage et du cou (CIM-9: 743-744; CIM-10: Q11-Q18)</b>	N/E	N/E	N/E	<b>1,68 (1,07-2,64)</b>	1,74 (0,95-1,70) ‡	1,26 (0,82-1,93)
<b>Malformations du système respiratoire (CIM-9: 748; CIM-10: Q30- Q34)</b>	N/E	N/E	N/E	<b>2,24 (1,12-4,46)</b>	2,70 (0,92-7,95) ‡	1,77 (0,80-3,89)
<b>Malformations du système digestif (CIM-9: 750-751; CIM-10: Q38-Q45)</b>	N/E	N/E	N/E	<b>1,76 (1,26-2,45)</b>	<b>1,68 (1,14-2,47) ‡</b>	2,15 (0,51-9,15)

Notes : Ce tableau inclut les principaux résultats de ce projet de thèse et n'incluent pas les résultats des analyses de sensibilité et certains résultats secondaires. Les résultats de la méta-analyse peuvent inclure des mesures d'associations ajustés et non-ajustés. En gras les résultats statistiquement significatifs.

Les mesures d'associations dans les études 1 et 2 sont tous ajustés pour la confusion potentiel.

Les codes ICD-9 de malformations congénitales mineurs excluent: 743.6, 744.1 - 744.4, 744.8, 744.9, 747.0, 747.5, 750.0, 752.4, 752.5, 754.6, 755.0, 755.1, 757.2 à 757.6, 757.8, 757.9. Les codes ICD-10 de malformations congénitales mineurs excluent: Q10, Q16.2, Q17.0-Q17.9, Q18.0- Q18.2, Q18.4-Q18.9, Q25.0, Q27.0, Q38.1, Q51.5, Q51.6, Q52.0-Q52.7, Q53.0-Q53.9, Q66.4-Q66.6, Q69.0-Q699, Q70.0-Q70.9, Q81.0-Q81.9, Q82.1-Q82.9, Q83.0-Q83.9, Q84.0-Q84.9, Q95.0-Q95.2, Q95.4-Q95.5, Q95.9.

†basé sur deux études

‡ Basé sur une seule étude

## 6 Discussion

L'infertilité touche environ 10 à 15% des couples en âge de procréer mondialement [102] [8, 352, 450]. C'est une condition médicale unique parce qu'elle implique un couple, plutôt qu'un seul individu. Bien que certains problèmes d'infertilité puissent être traités chirurgicalement, la majorité d'entre eux nécessitent le recours à des méthodes destinées à faciliter la procréation en dehors du processus naturel. Le but des traitements de l'infertilité est d'aider le couple à concevoir de la façon la plus sécuritaire et moins chère possible et d'aboutir à une naissance vivante en santé. Le choix du traitement d'infertilité repose sur le type et la sévérité du problème d'infertilité. Les traitements de la PMA commencent généralement par l'induction ou la stimulation de l'ovulation qui vise la production d'un ou plusieurs ovules par cycle. Ils peuvent être aussi effectués dans un cycle naturel sans SO.

Les stimulants ovariens, oraux et injectables, sont généralement utilisés pour stimuler l'ovulation chez les femmes avec des désordres ovulatoires ou pour le contrôle hormonal de l'ovulation chez les femmes qui ovulent normalement et qui comptent poursuivre un cycle de traitement par des TRA. Dans les cas d'infertilité d'origine masculine ou d'infertilité inexplicée, un recours à l'IIU avec le sperme du conjoint est généralement utilisé en première ligne. Les TRA, incluant la FIV et IICS, sont privilégiées dans les cas d'infertilité plus sévères et comportent la manipulation extracorporelle d'ovules, de spermatozoïdes et d'embryons.

Bien que les grossesses multiples soient parmi les effets indésirables les plus communs suivant l'utilisation des TRA [9], il n'y a pas de consensus sur l'ampleur de l'augmentation de ce risque. De plus, aucune évidence n'a été établie quant au risque de grossesses multiples associé à l'utilisation des traitements peu invasifs comme la SO utilisée seule et l'IIU. Bien qu'il

soit de plus en plus clair qu'une conception suivant à l'utilisation des TRA est associée à un risque accru de MCM (tout type inclus) comparativement à une CS, l'incertitude demeure quant à savoir si cette augmentation affecte certains systèmes et organes du corps humain plus que d'autres. L'identification des systèmes et organe du corps humain concernés par un risque accru de malformations, permettra potentiellement d'identifier les mécanismes impliqués et l'implantation de stratégies de prévention. L'effet potentiellement tératogène des traitements de la PMA moins invasifs, comme les stimulants ovariens et l'IIU, a été soulevé en l'absence de preuves de non-tératogénicité. Peu d'études antérieures s'y sont intéressées et celles disponibles souffrent de plusieurs limites méthodologiques incluant entre-autre la confusion potentielle due au manque d'ajustement, la validité de la mesure de l'issue, la faible taille d'échantillon et l'incapacité de distinguer les grossesses conçues à l'aide de la SO seule et celle conçues à l'aide de l'IIU. Sur les 26 études recensées dans la littérature (section 2.4.2.4 et Tableaux 2.4.4 et 2.4.5), sur la question de l'association entre au moins un traitement de la PMA et le risque de MCM, une seule étude avait ajusté pour la présence de kystes folliculaires de l'ovaire comme indicateur de l'endométriose (indication), cinq études n'ont fait aucun ajustement pour la confusion potentielle, et 19 études ont inclus un seul traitement de la PMA (SO, IIU ou TRA).

Dans un contexte marqué par l'utilisation grandissante des traitements de la PMA à travers le monde et particulièrement au Québec suite à la mise en place du programme québécois du financement de la procréation assistée, nous avons jugé important d'évaluer le risque de naissances multiples et de MCM, incluant les malformations spécifiques, associé à l'utilisation de chacune des modalités de la PMA dans une population de résident au Québec, en tenant compte des limites méthodologiques observées dans les études antérieures. En plus d'offrir les premières estimations des risques de ces issues périnatales dans la province, les deux premiers



articles de cette thèse constituent une contribution majeure dans le traitement de l'infertilité parentale dans la mesure où ils permettent d'identifier les traitements les plus sécuritaires pour le fœtus et d'informer davantage les couples, touchés par des troubles de la fertilité, sur les risques associés aux divers traitements d'infertilité.

Dans un contexte de données contradictoires et de faible évidence, nous avons tenté, à travers le troisième volet de ce programme de recherche, par la revue systématique et la méta-analyse, de 1) synthétiser la littérature qui évalue le risque de grossesses multiples et de MCM associés à l'utilisation des SO seuls et de l'IIU, 2) expliquer les divergences entre les données disponibles, et 3) identifier les lacunes dans les connaissances pour les études futures. Ce troisième article constitue un apport significatif à la recherche sur l'utilisation des traitements de l'infertilité puisqu'il offre une évidence pouvant être utile dans la démarche clinique du traitement des couples qui souffrent d'infertilité. Cette démarche doit souvent balancer entre le bénéfice recherché (la grossesse/la naissance vivante) et les risques encourus, tout en considérant le bien-être de la femme et du couple, en plus du bien-être de l'enfant à venir. Les recherches conduites dans cette thèse mettent en évidence l'importance de l'encadrement et du suivi des utilisateurs de ces traitements. Ces résultats sont un ajout important aux évidences permettant aux décideurs en matière de santé, aux cliniciens et aux utilisateurs des traitements de la PMA de faire les meilleurs choix pour la santé.

## **2.5 Discussion spécifique à chacun des articles**

### **2.5.1 1<sup>er</sup> article traitant de l'association entre la PMA et les naissances multiples**

Dans cette première étude, nous avons évalué le lien entre l'utilisation de la PMA et le risque de naissances multiples. Elle a été lancée après à l'annonce du projet de loi sur le remboursement provincial des traitements de la PMA dont le principal objectif était la réduction

de la prévalence des naissances multiples issues de la PMA au Québec. Les résultats de cette étude, quantifiant le risque de naissances multiples avant la mise en place de ce programme, apportent des données pertinentes à l'évaluation de l'efficacité de ce dernier à réduire la prévalence des naissances multiples. À notre connaissance, il s'agit de la première et unique étude, à date, évaluant le risque de naissances multiples suivant l'utilisation des différentes modalités de la PMA au Québec. Elle apporte la première évaluation du risque de naissances multiples suivant l'utilisation des modalités de la PMA autre que les TRA. De ce fait, elle constitue une contribution importante dans l'étude du risque de naissances multiples après l'utilisation des trois modalités de traitement de la PMA, tant au niveau national qu'international.

Ses résultats, qui combinaient des données provenant de bases de données administratives et du questionnaire auto-administré à la mère, ont démontré que l'utilisation de la PMA était associée à un risque presque six fois plus élevé de naissances multiples comparativement à une CS. Plus spécifiquement, l'utilisation de la SO seule était associée à un risque multiplié par quatre, et l'IIU avec SO a été associée à un risque multiplié par neuf lorsque comparé à une CS. Ces résultats sont cohérents avec ceux de Kallen et coll. 2002 [200] qui ont conclu un risque d'avoir des jumeaux est multiplié par plus que quatre suite à l'utilisation de SO comparativement à une CS. Dans le même sens, comparativement à une CS, Zhu et coll. 2007 [198] ont conclu un risque d'avoir des jumeaux dizygotes multiplié par neuf et 12 fois suivant à l'utilisation de la SO seule et de l'IIU avec la SO, respectivement. Comparativement à une CS, l'augmentation du risque de naissances multiples associé à la prise de stimulants ovariens injectables était plus grande que celle obtenue suivant l'utilisation des stimulants ovariens oraux. Ce résultat est conforme aux preuves antérieures concernant l'hypersensibilité

des femmes hypofertiles, en particulier celles atteintes du SOPK, aux gonadotrophines (stimulants ovariens injectables parmi les plus utilisés) et à leur association à une plus grande fréquence de grossesses multiples [9, 451-453].

Pour ce qui est des grossesses conçues avec des TRA, elles ont à un risque de naissances multiples multiplié par 31, comparativement à une CS. Ce résultat est concordant avec ceux de l'étude de Zhu et coll. 2007 [198], qui a constaté un risque de jumeaux dizygote multiplié par 29 et 33 fois suite à une conception après une FIV et une IICS, respectivement. Ces résultats suggèrent une grande contribution du transfert de plusieurs embryons dans les cycles des TRA, une pratique courante durant la période de l'étude. Il est à noter que tous les cycles de FIV rapportés dans notre étude étaient conduits avec un transfert de deux embryons ou plus. Il serait pertinent de comparer la FIV avec un transfert d'embryon unique suivant l'utilisation de la SO seule afin de mettre en évidence l'efficacité de la stratégie du transfert d'embryon unique dans la prévention du risque de grossesses multiples. La grande différence dans le risque de naissances multiples entre l'utilisation des modalités de la PMA impliquant la manipulation des gamètes (e.g. FIV et IICS) et celle impliquant peu ou pas de manipulation de gamètes (e.g. SO, IIU), suggère que la mise en commun de toutes les modalités de la PMA dans un groupe biaise l'estimation du risque de naissances multiples.

Comparativement à l'utilisation de la SO seule, le recours de l'IIU et des TRA avec la SO était associé à un risque d'environ deux et sept fois plus élevé de naissances multiples, respectivement. Même si une partie du risque de naissances multiples semble être expliquée par l'utilisation de la SO dans les cycles impliquant les TRA, un rôle du nombre d'embryon transféré semble non négligeable. Il est à noter que tous les cycles de FIV rapportés dans notre étude étaient conduits avec un transfert de deux embryons ou plus. Il serait pertinent de comparer la

FIV avec un transfert d'embryon unique suivant l'utilisation de la SO seule afin de mettre en évidence l'efficacité de la stratégie du transfert d'embryon unique dans la prévention du risque de grossesses multiples. Le risque accru de naissances multiples associés à l'utilisation de l'IIU ne semble pas être entièrement expliqué par l'utilisation de la SO. Des investigations futures sur les paramètres impliqués dans cette association seraient nécessaires afin de diminuer le risque de grossesses multiples associé à ces traitements.

En général, les risques d'avoir des jumeaux et de triplets, trouvés dans notre étude, suivant l'utilisation de la SO seule ou avec d'IIU avec SO étaient comparables à ceux trouvés dans les études de Kallen et coll [200] et Zhu et coll [198]. Dans notre étude, le risque d'avoir des triplets était presque quatre fois plus élevé que celui d'avoir des jumeaux suivant l'utilisation de la SO seule. Cependant, le risque d'avoir des triplets était similaire à celui d'avoir des jumeaux suivant l'utilisation de l'IIU avec SO. Ces résultats sont semblables à ceux trouvés dans d'autres études antérieures [16, 200], où le risque de triplés était beaucoup plus élevé que celui d'avoir des jumeaux après avoir eu recours à la SO seule. Ceci peut s'expliquer par la superovulation dans le but d'accroître la fécondité du cycle [454, 455], ainsi que par l'hypersensibilité des femmes atteintes du SOPK aux gonadotrophines (l'un des stimulants ovariens injectables les plus utilisés) entraînant un développement folliculaire multiple [9]. Il est à noter que les naissances de jumeaux représente la majorité des naissances multiples incluse dans notre étude ce qui est d'ailleurs représentatif de la population générale [9, 15, 16]. Bien que l'utilisation du Femara (Létrozole) pour la SO soit soutenue pour son efficacité à induire l'ovulation et son plus faible risque de grossesses multiples comparativement au CC [456], elle était plus fréquente chez les cas de naissance multiple que les pour les témoins de naissances simples de notre population à l'étude. Ceci suggère une implication potentielle de ce stimulant

ovarien dans l'augmentation du risque de naissances multiples. Des études futures seront nécessaires pour quantifier cette association et identifier les stimulants ovariens avec de plus faibles risques de naissances multiples.

### **2.5.2 2<sup>ème</sup> article traitant de l'association entre la PMA et les MCM**

Dans cette deuxième étude, nous avons évalué le lien entre l'utilisation de la PMA et le risque de MCM. Celle-ci a été réalisée après à la première étude afin de poursuivre les investigations sur les risques d'évènements périnataux indésirables dans un contexte unique au Canada où on s'attendrait à une augmentation drastique de conception grâce à la PMA après la mise en place du programme provincial remboursant ces traitements au Québec. Cette étude quantifiant le risque de MCM avant la mise en place de ce programme, apportent des données pertinentes quant aux implications potentielles de ce dernier sur la prévalence des MCM dans la province. Ces données devraient permettre de déterminer les conséquences potentielles de ce programme sur la qualité de vie des couples concernés et les coûts de soins de santé. De plus, il s'agit de la première et unique étude publiée à date, évaluant le risque de malformations touchant plusieurs systèmes et organes du corps humain au Québec. Il s'agit aussi d'une des rares études qui évalue aussi le risque de MCM après l'utilisation des modalités de la PMA autre que les TRA. Ces résultats constituent une contribution importante dans la compréhension de la tératogénicité de plusieurs modalités de la PMA incluant les traitements invasifs et non invasifs. Elle permettra aux professionnels de la santé de proposer des choix de méthodes de procréation, pour le traitement de l'infertilité parentale, qui tiennent compte des risques pour le fœtus. Elle apporte une contribution importante, au niveau national et international, dans l'étude du risque

de MCM suivant l'utilisation des trois modalités de traitement de la PMA au niveau national et international.

Les résultats de l'étude, qui combinaient des données provenant de bases de données administratives et d'un questionnaire auto-administré à la mère, ont montré que l'utilisation des TRA était associée à un risque accru de malformations majeures du système urogénital et l'IIU était associée à un risque accru de malformations majeures du système musculosquelettique par rapport à la CS. Ceux-ci suggèrent une implication potentielle des manipulations des gamètes au laboratoire (nécessaire dans des procédures comme FIV, l'IICS ou l'IIU).

L'augmentation de 50% du risque de tout type de MCM suivant l'utilisation des TRA était comparable aux résultats de la méta-analyse de Hansen et coll. 2005, 2013 [22, 457].

De plus, l'augmentation statistiquement significative de deux fois du risque des malformations majeures du système musculosquelettique suivant l'utilisation de l'IIU dans notre étude était similaire à celle obtenue chez les singletons dans l'étude de Sagot et coll. 2012 ( $OR_{ajusté}=2.6$ ;  $95\%IC =1.00-5.9$ ) [372] et supérieure à celle obtenue dans l'étude de Zhu et coll. 2006 [348] ( $HR_{ajusté}=1.52$ ;  $95\%IC =1.12-2.07$ ) comparativement aux singletons nés de parents fertiles. Bien que la grandeur du risque diffère d'une étude à l'autre, elles démontrent toutes une augmentation du risque avec des IC qui se chevauchent. Enfin, le risque trois fois plus élevé de malformations majeures du système urogénitale suivant l'utilisation des TRA, obtenu dans notre étude, était similaire à celui rapporté dans les études de Sagot et coll. 2012 [372], Gutarra-Vilchez et coll. 2014 [369], Klemetti, et coll. 2005 [377], Katalinic et coll. 2004 [375] et Reefhuis et coll. 2009 [385]. Même si Davies et coll. 2012 [349] ont également rapporté une élévation du risque accru d'anomalies urogénitales, celle-ci était inférieure (30%) à celles citées

précédemment. Bien que cette dernière étude rapporte un risque de malformations majeures du système urogénitale similaire chez les singletons et les naissances multiples conçus suite à des TRA, les études récentes [353, 383, 384] suggèrent un risque moins élevé chez les singletons. La méta-analyse récente de Liang et coll. 2018[351] suggère une augmentation statistiquement significative de 59% du risque de malformations majeures du système urogénitale chez les singletons conçus suite à des TRA. Les différences de risque de MCM entre les grossesses simples et multiples conçus suivant à des TRA ainsi que les raisons pouvant l'expliquer nécessite d'être explorer dans des études futures. L'augmentation du risque des malformations du système musculosquelettique associée à l'utilisation de la SO seule n'était pas statistiquement significative dans notre étude. Ceci pourrait en partie s'expliquer par le manque de puissance statistique qui est un problème courant lors de l'étude des maladies rares. Les résultats en ce qui concerne le risque de malformations des systèmes cardiovasculaire et urogénitale suite à l'utilisation de la SO seule ou avec l'IIU n'étaient pas concluants. L'association entre les MCM et l'utilisation de la SO seule est peu étudiée et les données sont contradictoires dans la littérature. Reefhuis et coll. 2011 [366] et Davies et coll. 2012 [349] ont identifié plusieurs associations entre l'utilisation du CC seul (stimulants ovariens de première ligne) et le risque de MCM. Cependant, Davies et coll. 2012 [349] n'a pas trouvé d'association entre l'utilisation de tout type confondu de SO seule et le risque de MCM chez les singletons ( $OR_{\text{ajusté}} = 0,99$ ;  $IC95\% = 0,62-1,59$ ).

### **2.5.3 3<sup>ème</sup> article incluant une revue systématique et méta-analyse traitant de l'association entre l'utilisation des SO, IIU, et les issues périnatales**

Nos résultats ont démontré que l'utilisation de la SO seule était associée à un risque de grossesses multiples huit fois supérieur à celui associé à la CS. Un risque accru similaire de grossesses multiples était associé à l'utilisation du CC seul spécifiquement. L'augmentation du risque de grossesses multiples suivant l'utilisation de tout type de stimulants ovariens ou de combinaison de CC avec des thérapies adjuvantes comparativement à l'utilisation du CC seul était non statistiquement significative. L'utilisation de l'IIU avec ou sans SO était associée à un risque de grossesses multiples multiplié par neuf par rapport à la CS. En général, les résultats étaient robustes après plusieurs analyses de sensibilité.

L'utilisation de la SO seule était associée à une augmentation de 18% du risque de tout type de MCM par rapport à la CS. Plus spécifiquement, elle augmentait de 48% le risque de malformations majeures du système musculosquelettique, de 73% le risque de malformations majeures du système nerveux, de 76% le risque de malformations congénitales du système digestif, de 68% le risque de malformations des yeux, des oreilles, du visage et du cou, et plus de deux fois le risque de malformations congénitales du système respiratoire par rapport à la CS. Par rapport à la CS, l'augmentation du risque de malformations majeures du système urogénitale, de fentes labiales avec ou sans fente palatine, et de malformations majeures du système cardiovasculaire suivant l'utilisation de la SO seule n'était pas statistiquement significative.

Particulièrement, l'utilisation du CC seul était associée à une augmentation de 77% du risque de malformations majeures du système musculosquelettique et de 81% du risque des



anomalies du tube neural par rapport à la CS. Comparativement à la CS, l'augmentation du risque de malformations majeures du système urogénitale, cardiovasculaire, respiratoire, digestif, de malformations congénitales majeures de la fente labiale avec ou sans fente palatine, et malformations congénitales majeures des yeux, des oreilles, du visage et du cou, après l'utilisation de la SO seule n'était pas statistiquement significative.

Le recours à l'IIU avec ou sans la SO était associée à une augmentation de 23% du risque de tout type de MCM par rapport à la CS. Plus spécifiquement, l'utilisation d'IIU avec ou sans SO était associée à des augmentations de 52% du risque de malformations majeures du système urogénitale et à une augmentation et de 54% du risque de malformations majeures du système musculosquelettique par rapport à la CS. Par contre, l'augmentation du risque de MCM après l'utilisation de la SO seule n'était pas statistiquement significative pour ce qui est des malformations majeures du système cardiovasculaire, nerveux centrale, respiratoire, digestif, et malformations congénitales majeures des yeux, des oreilles, du visage et du cou, comparativement à CS. Aucun résultat évaluant le risque de malformations congénitales majeures des lèvres n'a été trouvé dans les études retenues.

Globalement, les résultats sont demeurés après plusieurs analyses de sensibilité. La restriction des analyses aux résultats ajustés pour les variables potentielles de confusion ou celles excluant les grossesses / naissances multiples ont montré des estimés du risque de MCM légèrement plus faible avec des IC qui se chevauchent. En se basant sur les analyses de sous-groupes, l'hétérogénéité observée pouvait être grandement expliquée par le devis de l'étude. Certaines augmentations du risque de MCM doivent être interprétées avec prudence étant donné qu'elles reposent sur un nombre limité d'études. L'absence d'évidence concernant certains types de MCM est principalement due au petit nombre d'études incluses dans ces catégories. Une

possibilité d'augmentation du risque de ces MCM ne peut donc pas être totalement exclue. Ces résultats doivent être répliqués dans d'autres études avec une plus grande puissance statistique.

Une contribution significative de la SO à l'épidémie des grossesses multiples a été récemment soulevée [452]. En effet, une étude a conclu que les taux de grossesses multiples après hyperstimulation ovarienne allaient de 10% à 40% par cycle et que la contribution de ces traitements aux naissances multiples a été estimée à environ 30% [10]. Si nous considérons une prévalence globale de naissances multiples d'environ 3% dans la population générale, une augmentation potentielle du risque de grossesses multiples de huit fois suivant à l'utilisation de la SO seule, comme le montre notre méta-analyse, augmenterait cette prévalence à 24%. Cette projection se situe dans l'étendue des taux de grossesse multiple précédemment rapportés. Dans le même sens, l'utilisation de l'IIU nécessite souvent la SO pour obtenir des résultats modestes [452, 458]. Nous avons montré une augmentation du risque de grossesses multiples d'une ampleur similaire entre l'utilisation de la SO seule et l'utilisation de la SO avec l'IIU. Ces résultats suggèrent que le risque accru de grossesses multiples aussi observé suivant le recours à l'IIU serait en grande partie expliqué par l'utilisation à priori de SO. Une contribution similaire de l'utilisation d'IIU utilisée avec la SO, à l'épidémie de naissances multiples est donc à prévoir. Sur la période 1997-2005, des publications du 'Centers for Disease and Control and Prevention' ont rapporté que cette contribution aux cohortes nationales de naissances multiples était estimée à plus que 20% aux EU [459-462]. Cependant il a été suggéré que la majorité des grossesses d'ordre élevé résulteraient de la SO et du déclenchement ovarien plutôt que des TRA [9, 10, 458]. Il a été démontré que la mise en place de la pratique du transfert électif d'un seul embryon, dans des procédures impliquant la manipulation de gamètes (e.g. FIV, IICS), réduisait considérablement le risque de grossesses multiples [179, 463]. Néanmoins, la réduction des

risques naissances multiples suivant à l'utilisation de la SO seule ou avec l'IIU reste un défi étant donné que ces procédures n'impliquent pas la manipulation de gamètes femelles.

L'objectif de la SO chez les femmes qui ovulent normalement, présentant une infertilité inexplicée ou liée à l'âge, est d'augmenter le nombre de follicules matures afin d'accroître les chances de conception [9]. En augmentant les concentrations de FSH, par exemple, pendant une période prolongée, le processus de sélection d'un seul follicule dominant est annulé. Ensuite, tous les follicules atteignant le stade de croissance dépendant des gonadotrophines continueront à mûrir [10]. Il est à noter que le risque de grossesses multiples dépend de la réponse à la SO ou/et de l'induction ovarienne, reflétée par le nombre et la taille des follicules, et du trouble ovulatoire préexistant. Lorsque plus de trois gros follicules sont générés, ce qui peut se produire dans plus de 40% des cycles, le risque de grossesses multiples devient considérable [21]. Le contrôle du nombre d'ovocytes peut être complexe car la réponse ovarienne individuelle est variable et imprévisible. Chez les femmes souffrant d'oligo- ou non-ovulation (e.g. celles atteintes du SOPK ou d'aménorrhée hypothalamique), l'objectif de l'induction ovarienne est souvent l'ovulation d'un seul ovocyte [9]. Cependant, certaines femmes qui n'ovulent pas, particulièrement les femmes atteintes du SOPK, présentent une hypersensibilité à la SO aux gonadotrophines traduite par une hyperstimulation ovarienne [9]. Certaines différences dans le risque de grossesses multiples ont été attribuées au type de stimulant ovarien utilisées. Selon une étude publiée récemment, l'utilisation du Létrozole était associée à une fréquence moindre de grossesses multiples par rapport aux gonadotrophines, mais pas en comparaison avec le CC [106]. D'autres facteurs liés à la patiente ou aux caractéristiques du traitement peuvent également influencer sur le risque de grossesses multiples. Une corrélation entre l'âge de la femme,

le pic d'œstradiol sérique, et la posologie gonadotrophique avec le risque de grossesse multiple a été soulevée [21, 156, 184].

Une revue a démontré un risque accru de MCM chez les couples infertiles suivant l'utilisation de la SO avec ou sans l'IIU [355]. Une méta-analyse a conclu qu'un risque accru d'anomalies du tube neural dû à l'utilisation du CC ne peut être exclue sur la base d'un ratio de prévalence combiné de 1,08, avec un IC à 95% allant de 0,76 à 1,51 [464]. Ces conclusions supportent l'augmentation de 81% du risque d'anomalies du tube neural associé au CC utilisé seul par rapport à la CS, démontré dans notre méta-analyse. Une autre revue a conclu une faible augmentation du risque d'anomalies du tube neural après à l'utilisation de CC [465] sur la base de trois résultats non combinés avec différents groupes témoins et un nombre limité de cas d'anomalies du tube neural. Nos résultats concernant l'association entre l'utilisation du CC et le risque de malformations majeures du système urogénitale étaient plutôt non concluants. Cependant, une association ne peut être complètement exclue car seules deux études ont été incluses dans cette analyse. Une revue a suggéré un risque légèrement élevé d'hypospadias associé à l'utilisation du CC comparant à une CS [465].

Nos résultats suggèrent une tendance et une amplitude similaires d'augmentation du risque de tout type de MCM, de malformations majeures du système urogénitale, et de malformations majeures du système musculosquelettique entre l'utilisation de la SO seule ou avec l'IIU. Bien qu'ils évoquent une implication des médicaments utilisés pour la SO, le rôle de la sous-fertilité sous-jacente seule ou en combinaison avec les traitements utilisés dans le risque de MCM a été soulevé. En effet, l'IIU est prescrite pour les problèmes de sous-fertilité liés au sexe masculin, avec ou sans problèmes de sous-fertilité féminine. Les stimulants ovariens et les inducteurs de l'ovulation sont prescrits aux femmes avec des troubles ovulatoires (oligo ou non-

ovulation) ou aux femmes présentant une infertilité inexplicée sans troubles ovulatoires. L'historique de sous-fertilité parentale des grossesses conçus uniquement à l'aide de la SO et celles conçues après une IIU avec ou sans une SO sont alors différents. Lors de l'étude du risque de MCM, il convient de porter une attention particulière aux différences d'indication et ses degrés de sévérité. De plus, en l'absence d'une explication biologique claire de ces résultats, ces derniers doivent être interprétés avec prudence.

## **2.6 Discussion générale**

Nous avons démontré à travers notre première étude et la méta-analyse, que comparativement à une CS, l'utilisation de la SO seule était associée à une augmentation d'environ quatre à neuf fois du risque de grossesses multiples par rapport à la CS. Nous avons aussi démontré que les stimulants ovariens injectables augmentaient de plus de deux fois le risque de naissances multiples par rapport aux formes orales ce qui pourrait expliquer la variabilité du risque de grossesses multiples quand tous les stimulants ovariens sont considérés dans un seul groupe. La restriction aux naissances vivantes dans notre première étude et l'inclusion de toutes les grossesses indépendamment de leur évolution pourrait aussi expliquer une partie de cette variabilité dans les estimés du risque. Le risque de grossesses multiples associé à l'utilisation de l'IIU avec ou sans la SO était de même ampleur que celle trouvée suite à l'utilisation de la SO seule suggérant un rôle important de la SO dans la survenue des grossesses multiples lors de l'utilisation de l'IIU. Nos résultats viennent mettre des chiffres, pour la première fois, sur le risque de naissances multiples associés aux modalités moins invasives des traitements de la PMA tel que la SO utilisée seule ou dans le cadre des cycles d'IIU avant la mise en place du programme québécois du remboursement de la PMA. Bien que le risque absolu de naissances multiples dans la population générale soit faible, on s'attendrait à ce que la prévalence de ces

naissances passe de 3% (dans la population générale) à 12% voire 27% selon le type de la SO utilisée. Les naissances multiples sont bien connues pour être les principaux enjeux de la PMA et plusieurs stratégies pour les réduire ont été rapportées. Bien que le transfert sélectif d'un seul embryon durant les cycles des TRA réduit considérablement le risque de grossesses multiples, l'utilisation de la SO dans le cadre des traitements de l'infertilité n'impliquant pas la manipulation et un contrôle des gamètes à l'extérieur du corps humain, continuera à contribuer considérablement à l'augmentation de la prévalence des naissances multiples et des comorbidités et mortalités qui lui sont liées. Nos résultats sont pertinents dans le contexte du programme québécois de la procréation assistée dont l'objectif principal était de réduire les grossesses multiples au Québec et qui depuis 2015 couvre uniquement les cycles de stimulation ovarienne et d'IIU [138]. En conséquence, on s'attendrait à ce que l'utilisation de la SO avec ou sans l'IIU continuèrent à augmenter depuis la mise en place de ce programme en 2010. Dans ce sens, une analyse coût-efficacité a démontré que l'utilisation en 1ere ligne de la FIV (avec un transfert d'embryon unique ou cycle naturel modifié) chez les couples présentant une sous-fertilité masculine inexplicée ou légère coûte nettement plus chères par rapport à l'IUI avec SO, sans être significativement plus efficaces [2].

Dans ce sens, nos conclusions appuient le guide d'exercice des activités de la PMA au Québec qui reconnaît que les grossesses multiples sont les principaux effets secondaires associés à l'utilisation des stimulants ovariens oraux et injectables et recommandent un suivi plus étroit que pour les autres traitements de la PMA [8]. Ce guide recommande un bilan hormonal (dosage d'œstradiol) ou échographique (vérification de la taille/nombre de follicules et de l'épaisseur de l'endomètre) adéquat pour la prévention des grossesses multiples [8].

À travers la seconde étude et la méta-analyse, comparativement à une CS, nous avons démontré une augmentation statistiquement significative du risque des malformations du système musculosquelettique de 48% lorsqu'il y a eu une utilisation de la SO seule et de 54% après celle de l'IIU avec ou sans SO. Ces résultats suggèrent un rôle potentiel de l'utilisation de la SO dans ces associations. Une augmentation du risque des malformations du système urogénitale et musculosquelettique, non statistiquement significative, a été trouvée suite à l'utilisation de l'IIU comparativement à la SO seule. Le mécanisme par lequel les stimulants ovariens augmenteraient le risque des malformations du système musculosquelettique demeure cependant peu clair. Bien que nos résultats n'indiquent pas un effet potentiel de la manipulation des gamètes males dans les cycles de l'IIU, cette possibilité ne peut pas être exclue.

Nous avons démontré que le recours à l'IIU avec ou sans SO et des TRA était associé à une augmentation de 52% et de plus de trois fois du risque des malformations du système urogénitales comparativement à une CS, respectivement. Ces deux modalités de la PMA impliquent la manipulation des gamètes males à l'extérieur du corps humaine et sont utilisés généralement en cas de troubles de la fertilité masculine (mais pas exclusivement). À travers la seconde étude et la méta-analyse et comparativement à une CS, nous avons démontré une augmentation du risque de malformations du système musculosquelettique de 48% lorsqu'il y a eu une utilisation de la SO seule et de 54% après celle de l'IIU avec ou sans SO. Ceci suggère une implication de la manipulation des gamètes males ou des troubles de la fertilité masculine ou d'une combinaison des deux. Déchiffrer le mécanisme par lequel l'IIU et les TRA contribuent à la survenue des malformations du système urogénitale pourrait aider à clarifier cette hypothèse.

Toujours à travers la deuxième étude et la méta-analyse, nous avons démontré que l'utilisation de la SO seule était associée à une augmentation statistiquement significative de 73% du risque des malformations du système nerveux central, de 68 % des malformations des yeux, des oreilles, du visage et du cou, de 76% des malformations du système respiratoire et de plus que deux fois des malformations du système digestif comparativement à une CS. Même si ces résultats ne soient pas alarmants étant donné le risque absolu faible de ces issues, ils recommandent de considérer de ces risques potentiels lorsqu'une conception utilisant la PMA est planifiée. Nos résultats sont importants dans la mesure où il s'agit d'une des rares études qui démontre clairement un effet tératogène potentiel associé à l'utilisation des modalités de la PMA non invasives à partir de données canadiennes.

Étant donné l'importance grandissante portée à la communication du risque et à la participation des patients avec des problèmes d'infertilité au processus d'évaluation et de soins entourant la PMA, nos résultats viennent aider les professionnels de santé à informer et évaluer les risques potentiels liés à ces traitements dans le processus décisionnel. Ils contribuent aux connaissances sur l'utilisation des traitements de la PMA et sur les issues périnatales et sur la tératogénicité. Nous soulignons l'importance de bien encadrer les activités de la PMA par la régulation de la pratique clinique déjà en place [8]. Même si le but ultime de ces traitements est la conception, ces résultats illustrent l'importance d'examiner le risque de grossesses multiples et de MCM lors du choix de la modalité de la PMA à utiliser. Ces issues périnatales viennent donc s'ajouter à la liste d'effets indésirables observés dans la population générale suite à l'utilisation des traitements de la PMA. Compte tenu du fait que la SO et l'IIU sont maintenant les seules modalités de la PMA couvertes par le programme québécois de procréation assistée, il est urgent que ces résultats soient répliqués.



## **2.7 Forces et limites de ces études**

### **2.7.1 Forces des études**

Les trois axes de recherche présentés dans le présent projet de thèse possèdent des forces et des faiblesses qui ont été mentionnées dans les articles publiés et rapportés dans le chapitre 5. En résumé, ces forces des différents axes de recherches incluent des avantages méthodologiques, une pertinence scientifique et une synthèse des connaissances.

#### **1. Originalité et pertinence de la question de recherche**

La majorité des études publiées sur le risque de naissances multiples se sont intéressées aux modalités invasives de la PMA tels que la FIV et l'IICS [179, 213, 461, 466-471]. À notre connaissance, l'étude numéro 1 est la première étude canadienne, à date, ayant évalué le risque de naissances multiples de chacune des trois modalités de la PMA. Selon notre recensement des écrits, c'est la seule à avoir considéré des facteurs de confusion avec un effet considérable sur le risque de naissances multiples tels que la réduction spontanée ou/et sélective d'embryons durant la grossesse et le nombre d'embryons transférés durant les cycles de TRA.

L'étude numéro 2 a plusieurs points forts. Premièrement, elle bénéficie d'une taille d'échantillon suffisante, relativement au mode de collecte des données et à des études comparables, et dans laquelle les codes de MCM utilisés pour identifier les cas ont été validés [390]. La plupart des études antérieures ont évalué le risque de MCM associé à l'utilisation des TRA [385, 472-475]. Nous contribuons plus en profondeur à la littérature en évaluant à la fois les risques associés à l'utilisation des TRA invasives (traitements basés sur la FIV) et des traitements d'infertilité non invasifs (la SO utilisée seule) et peu-invasifs (l'IIU).

#### **2. Validité interne**

### **A. Classification de l'exposition**

Notre classification des différentes modalités de la PMA est conforme à la classification standard utilisé dans la pratique clinique [5, 8, 45, 59, 138] et à celles retrouvées dans plusieurs publications antérieures [389, 472, 476]. Elle offre l'avantage de refléter indirectement trois différents niveaux de sévérité de la sous-fertilité et représente donc une façon indirecte de catégoriser les participantes selon la sévérité de l'indication.

### **B. L'ajustement pour l'indication**

Les trois manières proposées dans la littérature pour prendre en compte partiellement ou totalement l'effet de l'indication sont: 1) l'utilisation d'un groupe de référence souffrant d'infertilité ou sous-fertilité ayant conçu sans traitement de la PMA [23, 349, 477, 478], 2) l'ajustement pour le problème de l'infertilité ou de sous-fertilité en utilisant le temps jusqu'à la grossesse (TTP) comme indicateur de la sous-fertilité et de sa sévérité [23, 36, 478], et 3) l'utilisation d'un groupe de femmes souffrant d'infertilité ayant conçu un enfant après l'utilisation d'un traitement de la PMA autre que celui à l'étude (e.g. FIV versus la SO seule) [122, 479, 480]. Nous sommes parmi les rares études sur la question de la PMA et le risque de MCM ayant pris en compte l'effet de la sous-fertilité en utilisant deux façons parmi les trois façons proposées à date. Dans ce sens, la seule étude trouvée dans le recensement de la littérature qui a pris en compte la sous-fertilité dans les analyses combinait toutes les modalités de la PMA et n'avait pas ajusté pour la sous-fertilité dans les analyses spécifiques aux différentes modalités de la PMA [348]. Selon l'étude de Pinborg et coll. [478], même chez une même mère, les singletons conçus suite à l'utilisation des TRA ont des issues périnatales plus défavorables que leurs frères non conçus à l'aide des TRA, suggérant aussi un impact des procédures utilisées lors de la FIV.

### **C. L'ajustement pour plusieurs confondants potentiels**

Plusieurs facteurs de confusion potentiels ont été évalués et pris en compte, quand approprié, dans les études 1 et 2. Les facteurs évalués pour leur effet confondant potentiel incluait les variables en lien avec le style de vie (e.g la consommation d'acide folique, de caféine, et d'alcool avant et durant la grossesse) rarement évalués dans des études similaires du fait de l'absence de ces informations dans la majorité des bases de données administratives. Nous avons aussi évalué l'effet potentiellement confondant des maladies maternelles et du statut socioéconomique en utilisant des indicateurs indirects ou 'proxies' connus et mesurables. Ceux-ci incluaient l'utilisation de médicaments prescrits ou en vente libre (proxy des maladies maternelles) ou encore le statut socioéconomique (région de résidence et revenu familial) comme indicateurs de l'accès aux soins de santé et à l'information sur des questions de santé durant la grossesse.

### **D. Qualité des données utilisées: combinaison des données à partir des bases de données de la régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ) et du questionnaire auto-administré**

Les deux premières études de ce projet de thèse ont utilisé des données provenant des bases des données de la RAMQ. Cette dernière contient de l'information sur toutes les grossesses survenues au Québec depuis 1998. Ceci a constitué un avantage considérable dans la mesure où cela nous a permis de sélectionner un échantillon aléatoire de tous les témoins provenant de la même population source que les cas durant une même période de temps. Grâce aux bases de données de la RAMQ nous avons pu contacter environ 13 000 femmes ayant donné naissance à un enfant vivant entre 2006-2008. En effet, elles incluent des données collectées de façon prospective sur tous les diagnostics posés par les médecins. Ceci limite ainsi la possibilité d'introduire un biais d'information due à des erreurs de classification des issues principales à

l'étude (les naissances multiples et les MCM). Pour réduire la possibilité d'un biais de détection en raison du changement potentiels de la pratique médicale à travers les années, nous avons apparié les cas de grossesses multiples et les témoins de grossesses simples sur l'année de naissance et l'âge de la mère à l'accouchement.

De plus, ces bases de données ont été démontrées comme étant des sources fiables pour la conduite des recherches épidémiologiques sur les malformations congénitales. Les données du diagnostic de MCM utilisés pour identifier les cas dans l'année suivant la naissance avaient une valeur prédictive positive (VPP) supérieure à 80% pour plusieurs malformations congénitales incluant celles touchant le système cardiaque et les malformations des fentes et celles des membres ainsi qu'une valeur prédictive négative (VPN) supérieure à 88% pour tout type de malformations congénitales [390]. Ceci diminue la probabilité d'avoir des erreurs de classification non-différentielle de l'issue principale qui pourrait biaiser l'estimation du risque de MCM vers la valeur nulle. Ce biais était potentiellement présent dans plusieurs études recensées dans les tableaux 2.4.4 et 2.4.5 ayant évalué le risque de malformations congénitales associés à l'utilisation de la PMA [204, 369, 379]. Les diagnostics de MCM ont été identifiés durant une période suffisamment longue et identique chez les cas et les témoins de l'étude 2 (dans l'année suivant la naissance) ce qui minimise les chances d'erreurs de classification dues à une période de suivi insuffisante pour détecter l'issue ou différente entre les groupes comparés.

Les bases de données de la RAMQ ont également l'avantage d'inclure un grand nombre de facteurs de risque des naissances multiples et de MCM. Ceux-ci sont considérés comme des facteurs de confusion s'ils sont associés à l'exposition, affectent l'issue et ne sont pas sur le chemin causal entre l'exposition et l'issue [481]. L'absence d'ajustement pour des facteurs de confusion engendre un biais de confusion dans la mesure où l'association entre l'exposition et

l'issue pourraient être expliquée, en totalité ou en partie, par une ou plusieurs variables mesurées ou non dans l'étude [481]. L'ajustement pour les variables de confusion peut se faire à l'aide d'un modèle statistique multivarié qui tient compte simultanément de l'effet de plusieurs facteurs confondants et ainsi génère la vraie mesure d'association entre l'exposition et l'issue. Comme décrit dans les sections 4.2.5 et 4.3.5, dans nos études 1 et 2, plusieurs variables ont été considérées afin de contrôler pour la confusion potentielle à la différence des publications des publications antérieures recensées dans la littérature (voir tableau 2.3.4 et 2.4.5). Ces facteurs potentiellement confondants ont été soigneusement sélectionnés à priori à partir d'une revue de la littérature décrite aux sections 2.3.4 et 2.4.5. Ces variables comprennent essentiellement les caractéristiques sociodémographiques de la mère et les comorbidités maternelles (e.g. diabète, hypertension). Elles provenaient des bases de données de la RAMQ et ont été complété par plusieurs variables en lien avec le style de vie (tabagisme, alcool, drogue, caféine, IMC, etc.) ainsi que celles décrivant l'utilisation des services de santé par la mère (recours à des médicaments prescrits, spécialité du médecin traitant, suivi des traitements de la PMA, amniocentèse) et l'historique de sous-fertilité collectée via le questionnaire auto-administré. Ces derniers ne sont pas souvent pas présents dans les bases de données administratives et constituent une source de biais de confusion potentiel dans plusieurs études antérieures (voir tableau 2.4.5). Par conséquent, il est peu probable qu'un biais de confusion explique entièrement les associations observées dans nos études.

En plus des avantages liés à la taille d'échantillon et la qualité des données, les coûts d'accès aux données de la RAMQ sont relativement abordables comparativement à ceux des essais cliniques randomisés, ce qui constitue un avantage considérable pour les études

pharmaco-épidémiologique qui évaluent les risques d'issues périnatales indésirables rares comme les naissances multiples et les MCM.

### **3. Utilisation de données agrégées**

Une revue systématique avec méta-analyse ont été utilisées dans ce projet de thèse pour compléter les objectifs de la première et deuxième étude avec des données générées à l'échelle internationale. À notre connaissance, il s'agit de la première revue systématique avec méta-analyse la plus complète sur l'utilisation de la SO seule et de l'IIU et le risque de grossesses multiples ainsi que les MCM qui touchent plusieurs systèmes et organes du corps humain. Notre revue synthétise des données sur le risque de grossesses multiples associé à différents protocoles de SO en utilisant deux différents groupes de comparaison: le groupe d'enfants conçus spontanément et celui des enfants conçus suite à l'utilisation du CC seul. De plus, elle inclut des données sur le risque de MCM affectant plusieurs système et organes du corps humain après l'utilisation du CC seul, qui est le traitement de première ligne de la sous-fertilité dû à un dysfonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophysaire [103]. En général, nos principaux résultats sont devenus robustes lorsque les analyses ont été limitées aux estimés ajustés et après exclusion des valeurs aberrantes.

Les points forts de notre revue systématique et méta-analyse comprennent les recherches exhaustives de la littérature, la stratégie de recherche établie à priori et approuvée par un bibliothécaire spécialisé. Même si la littérature grise n'a pas fait l'objet d'une recherche spécifique dans cette revue, des efforts ont été déployés pour collecter des données non publiées intégralement et les auteurs ont été contactés pour obtenir des informations complémentaires. Des estimés du risque ajusté pour le biais de publication ont été calculés lorsqu'un biais de publication potentiel a été détecté. Cette méta-analyse traite explicitement de l'ampleur des

risques de grossesses multiples et de MCM associés à des traitements d'infertilité moins invasifs. Les résultats permettent de mieux comprendre et d'informer les patients sur les risques périnataux associés à ces traitements. Ils peuvent aussi servir de base pour planifier des stratégies afin de réduire le risque de grossesse multiple et de MCM. Plusieurs analyses de sous-groupes ainsi que des analyses de sensibilité ont été effectuées. Ceci fournit une image complète de l'état actuel de la littérature sur les traitements d'infertilité moins invasifs et identifie plusieurs éléments pertinents pour des études futures. Aussi, nous avons souligné l'hétérogénéité des protocoles de la SO et des thérapies adjuvantes pouvant être utilisés en fonction du problème de d'infertilité et de la réponse à la SO. Même si la synthèse des résultats s'en trouve compliquée, cela représente la pratique réelle.

La mise en commun des résultats des deux premières études et de la synthèse des données probantes dans la revue systématique avec méta-analyse offre l'avantage de générer de l'évidence sur l'utilisation de la PMA. Ces connaissances pourraient aider les professionnels de la santé à évaluer le rapport entre les bénéfices et les risques de l'utilisation de ces traitements et à prendre des décisions cliniques éclairées. L'évidence maintenant disponible à ce sujet au niveau local et international serait aussi utile pour les décideurs des agences de santé publique lors de la mise en place et la mise à jour des lignes directrices sur l'utilisation sécuritaire des traitements de la PMA. Les résultats de nos études ont permis d'identifier les besoins pour des recherches futures notamment en ce qui l'importance d'encadrer la pratique sur l'utilisation des modalités moins invasives (SO seuls et l'IIU) dans le traitement de l'infertilité.

#### **4. Analyses de sensibilité**

Des analyses additionnelles et de sensibilité ont été conduites dans les deux premières études et dans la méta-analyse afin de répondre à des questions cliniques utiles, vérifier la

robustesse de nos résultats et générer de nouvelles hypothèses. Des analyses descriptives de l'utilisation des stimulants ovariens oraux et injectables ainsi que des analyses quantifiant leur association avec les naissances multiples et les MCM ont été conduites. Ces analyses ont permis de souligner la plus grande utilisation des stimulants ovariens oraux et particulièrement le CC et le Femara (Létrozole). Bien que ces analyses ne nous aient pas permis de pointer un stimulant ovarien en particulier étant donné le faible nombre d'utilisatrices de certains types, il est important d'explorer les risques périnataux associés à des stimulants ovariens de plus en plus utilisés, comme le Femara, et dont peu d'évidence est disponible [482]. Malgré la faible précision des estimés du risque de naissances multiples associé à l'utilisation des différents types de SO utilisée seule, nos résultats confirment que l'utilisation des stimulants ovariens injectables est associée à un risque beaucoup plus élevé de naissances multiples comparativement aux stimulants ovariens oraux.

Afin de déterminer l'effet potentiel que jouent les naissances multiples dans l'association entre les traitements de la PMA et le risque de MCM et faire un choix approprié quant à la méthode d'analyse à utiliser, nous avons contrasté les résultats des analyses utilisant l'approche d'ajustement avec ceux utilisant la stratification pour le statut de multiplicité. L'association entre l'utilisation de chaque modalité de la PMA et les MCM touchant le système cardiovasculaire, musculosquelettique et urogénitale a été évaluée dans chaque strate (voir section 5.2.8.2).

Dans le cadre de notre revue systématique avec méta-analyse (étude 3), plusieurs analyses de sensibilité ont été conduites afin d'explorer l'hétérogénéité et d'évaluer la robustesse de nos résultats. Pour ce faire, les études avec des résultats aberrants ont été identifiées et l'impact de leur exclusion sur les résultats a été évalué ('Galbraith plot'). Nous



avons également limité l'analyse aux estimations ajustées du risque afin d'étudier l'impact de l'ajustement pour les facteurs de confusion potentiels sur les estimations finales mises en commun. Une analyse de sous-groupe selon le protocole de SO de l'étude a également été effectuée.

Le biais de publication survient dans les revues systématiques avec méta-analyses, lorsque ces dernières n'incluent que les études publiées [483] étant donné que la publication de celles-ci pourrait être basée sur la nature et la direction des résultats rapportés [484]. En plus des informations limitées ou manquantes, les données non-publiées (la littérature grise) peuvent être de qualité moindre que la littérature publiée et ne sont pas évaluées par des pairs et par conséquent non préférable à l'inclusion [483]. Sur cette base, nous avons choisi de ne pas inclure, dans notre revue systématique, les données non publiées. Pour chaque modalité de PMA incluse et chaque issue étudiée, nous avons évalué et ajusté pour le biais de publication, si suspecté, en utilisant la méthode de 'Trim and Filled'. Tous nos résultats étaient robustes après ajustement pour un biais de publication potentiel.

Enfin, la qualité méthodologique de toutes les études incluses a été évaluée indépendamment par deux co-auteurs de la revue systématique avec méta-analyse. Un outil validé et adapté pour le devis utilisé a été utilisé. Les résultats de l'évaluation de la qualité ont été présentés et discutés selon les recommandations de l'outil utilisé. Des recommandations méthodologiques ont été ensuite proposées pour les études futures.

## **5. Plausibilité biologique**

Les médicaments destinés à la SO augmentent le débit de FSH hypophysaire endogène soit directement avec une supplémentation de FSH ou indirectement en utilisant des anti-estrogènes tel que le CC qui interfère avec le retour négatif des œstrogènes [10]. Dépendamment

de l'objectif de la SO (un ou plusieurs follicules) et de la réponse ovarienne individuelle de chaque patiente, une gonadotrophine ménopausale humaine exogène (obtenue à partir de l'urine de femmes ménopausées) ou une FSH humaine recombinante (obtenue par la technique de l'ADN) est ensuite administrée à des doses quotidiennes de 75 à 400 UI pendant une à trois semaines [10]. En augmentant les concentrations de FSH pendant une période prolongée, le processus de sélection d'un seul follicule dominant est annulé et tous les follicules de cohorte atteignant le stade de croissance continueront leur maturation [10]. De nombreux nouveaux follicules seront également recrutés, ce qui rendra la cohorte globale des follicules stimulés très hétérogène. Malgré une surveillance généralement étroite du processus de SO, il est difficile de contrôler ou prévoir l'écart de la réponse ovarienne individuelle aux schémas thérapeutiques standard [10]. Dans 40% des cycles stimulés dans le cadre d'une IUI ou dans d'une fécondation in vivo, le nombre de follicules de taille mature dépasse le chiffre trois [21]. L'annulation des cycles avec un nombre excessif de follicules ou de concentration élevée d'œstrogène, l'aspiration des follicules supplémentaires, la réduction sélective ou encore la conversion vers la FIV sont à envisager pour réduire le risque de grossesses multiples [10]. Des stratégies visant une SO minimale dans les cycles initiaux ont été proposées pour prévenir la survenue des grossesses multiples. Ces stratégies incluent l'utilisation du CC dans les trois premiers cycles avant l'initiation du hMG, l'utilisation du tamoxifen ou des inhibiteurs de l'aromatase (Létrozole) au lieu du CC, une stimulation initiale minimale avec une dose de hMG ou de FSH inférieure à 75 UI, l'initiation de la stimulation au jour sept ou après la sélection d'un seul follicule dominant de taille  $\geq 10$  mm, l'utilisation de la GnRH pulsatile, l'utilisation du hMG au lieu du FSH ou encore l'addition du hCG ou de la LH recombinante durant la dernière phase prolifératrice [10, 191]. Les probabilités de grossesse et de naissance vivante demeurent

relativement faibles quelle que soit la stratégie utilisée. La probabilité de conception augmente avec le nombre de follicules [10, 191] ce qui rend souvent le choix difficile. Balancer les chances de conception contre les risques de complications périnatales et obstétricales, les coûts additionnels et le confort du patient demeure un défi [10].

Bien que l'augmentation du risque d'anomalies chromosomiques ait été attribuée à de multiples facteurs génétiques qui influencent la fertilité des personnes concernées [485], l'explication biologique de l'augmentation du risque des anomalies non-chromosomiques est moins claire. Comme décrit dans la section 2.4.3, ceci revient principalement à l'ignorance des causes de la majorité des malformations congénitales et à la multitude des facteurs pouvant être impliqués. En effet, à différentes étapes durant le cycle de traitement de la PMA, plusieurs facteurs peuvent être impliqués et conduire à une augmentation du risque de MCM. Il a été soulevé que les facteurs associés aux procédures de la PMA, tels que les médicaments utilisés pour induire l'ovulation ou pour maintenir la grossesse au début peuvent augmenter le risque de malformations congénitales [22, 350]. La structure chimique du CC est similaire à celle du diéthylstilbestrol (DES) [465]. Un risque accru d'hypospadias chez les fils de femmes exposées au DES in utero a été rapporté [486]. Le CC a une demi-vie d'environ cinq jours, mais ses métabolites ont été retrouvés dans des échantillons de sang au jour 22 du cycle menstruel et dans les matières fécales jusqu'à six semaines après l'administration [487]. Une possibilité est que, dans certains cas, l'exposition de la mère au DES in utero puisse entraîner un dysfonctionnement du placenta, entraînant un hypospadias [486]. De petites quantités de CC sont toujours détectables dans le sang six semaines après une dose unique [488]. Il a été démontré que l'isoforme active du CC s'accumulait dans le sang lorsqu'une seule dose de 50 mg de CC est donné sur une base mensuelle [489]. Comme le comprimé de 50 mg de CC est généralement

prescrit une fois par jour pendant cinq jours consécutifs, on s'attend à ce que l'isomère actif s'accumule chez les patientes recevant un traitement chronique au CC pendant plusieurs mois. Ceci pourrait conduire à un niveau significatif de l'isoforme active de ce médicament dans la circulation sanguine trois à quatre semaines après la conception. Cette période est particulièrement critique dans la formation de plusieurs systèmes et organes du corps humain, incluant le système nerveux central, urogénitale, musculosquelettique, respiratoire, digestif ainsi que les yeux, les oreilles, le visage et le cou [217]. Il a été démontré que les mères de nourrissons atteints d'anomalies du tube neural qui avaient reçu du CC autour de la conception se voyaient prescrire en moyenne plus de cycles de traitements au CC avant l'accouchement que les mères qui avaient conçu un enfant en bonne santé suite à l'utilisation du CC [488]. Malgré ces éléments, il reste à déterminer si le risque accru de ces malformations congénitales pourrait être expliqué par l'indication d'utilisation de ces traitement (l'infertilité /sous-fertilité), le CC ou les deux. En l'absence de preuves à cet égard, la tératogénicité du CC est loin d'être établie.

Théoriquement, chaque manipulation de gamètes et d'embryons, tel que la culture in vitro, l'éclosion assistée, la biopsie du corps polaire ou la biopsie du blastomère, ou encore la composition du milieu de culture, la durée de la culture, la congélation et la décongélation d'embryons, le potentiel de fécondation poly-spermique, la fécondation retardée de l'ovocyte, la modification de l'environnement hormonal au moment de l'implantation ou une combinaison de ces facteurs utilisés dans le cadre des TRA pourraient influencer son développement et augmenter le risque de malformations du système urogénital (significativement élevé dans notre étude 2) [22, 350, 490-492]. Il est aussi possible que le changement de température pendant le transfert d'embryon, qui ne peut être évité car il est fait à température ambiante, pourrait influencer les facteurs épigénétiques dans l'embryon humain, comme cela a été démontré il y a plusieurs

décennies pour l'embryon de la drosophile [491]. Bien que plusieurs études [351, 490, 493, 494], continuent à supporter cette théorie depuis plusieurs années, d'autres suggèrent que le caractère invasif des TRA n'augmente pas le risque de MCM [355]. Ceci a été basé sur l'absence de différence dans le risque de MCM entre la FIV et l'IICS malgré la différence de manipulation des gamètes [355, 472, 495, 496]. Cependant, les données à cet égard sont encore très limitées et une clarification de l'interaction entre les traitements de la SO, les techniques, et les facteurs biologiques liés à l'infertilité est nécessaire.

Les critères de causalité de Bradford Hill sont souvent appliqués afin de juger du degré de plausibilité de la causalité d'une relation en fonction des résultats disponibles. Il s'agit d'évaluer l'applicabilité de chacun de ces critères au contexte considéré et de procéder à une synthèse de cette évaluation. Ces critères englobent des arguments qui caractérisent la nature de l'association (force de l'association, existence d'une relation dose-risque, temporalité de l'association, spécificité de l'association, reproductibilité dans plusieurs études) et des arguments contextuels (plausibilité biologique, cohérence biologique, présence de données expérimentales, analogie à d'autres relations causales)[497].

En ce qui concerne les critères qui caractérisent la nature de l'association : 1) Sur la base des ORs combinés à partir de plusieurs études épidémiologiques dans la méta-analyse (étude 3), l'utilisation de la SO seule était associée à une augmentation significative de 48% du risque des malformations du système musculosquelettique, de 73% du risque des malformations du système, de 76% le risque de malformations congénitales du système digestif, de 68% le risque de malformations des yeux, des oreilles, du visage et du cou, et plus de deux fois le risque de malformations congénitales du système respiratoire. Même si la magnitude du risque des malformations de certains systèmes concernés n'est pas très élevée, la force de l'association

semble être un critère confirmé étant donné que l'évidence en ce qui concerne la force de l'association est basée la combinaison des mesures d'associations rapportées dans toutes les études disponibles durant une période donnée. 2) La relation dose-réponse n'a pas été démontré, 3) La temporalité des associations observées : dans ce contexte il est évident que l'exposition à la SO a précédé la survenue des MCM. 4) Il est difficile de confirmer que les associations observées soient spécifique à un SO en particulier. Les associations observées se rapportent à un système ou organe du corps humain et non à une malformation spécifique (difficile à étudier étant donnée la rareté de ces issues). 5) L'association entre l'utilisation des SO seuls à une augmentation du risque des malformations du système nerveux central, du système digestif, du système respiratoire et des yeux, des oreilles, du visage et du cou, a été reproduite dans plusieurs études conduites dans différentes populations et contextes. La reproductibilité de ces résultats constitue un argument fort de causalité entre l'utilisation des SO et certaines MCM.

En ce qui concerne les critères liés au contexte des associations trouvés; 6) Certains mécanismes biologiques ont été proposé pour expliquer cette association. Cependant, la force de l'évidence quant à ces mécanismes ne sont pas confirmé. Le mécanisme biologique pouvant expliquer l'association des gonadotrophines à une augmentation du risque de MCM reste inconnu. 7) Les interprétations et les explications biologiques ne sont pas en contradiction avec les connaissances disponibles concernant les connaissances sur l'embryogenèse et mécanismes et causes connues des MCM connues. 8) Peu de données expérimentales ou animales sont disponibles à ce sujet. 9) Plusieurs associations similaires ont été rapporté suite à l'utilisation des médicaments durant la grossesse, tel que les antidépresseurs et l'augmentation du risque des malformations cardiaque, (analogie). 10) La réversibilité est un critère parfois considéré. On

s'attendrait à ce que le risque de ces MCM augmenté par l'utilisation de la SO disparaît si l'exposition est éliminée.

En résumé, plusieurs critères sont encore indéterminés principalement parce que l'étiologie spécifique de la plupart des malformations congénitales est encore inconnue [225]. Sur la base des critères considérés forts dans la détermination de la nature causale d'une association (la force de l'association, l'existence d'une relation dose-risque monotone, la reproductibilité de l'association, la plausibilité et la cohérence biologiques), il serait nécessaire de déterminer la relation dose-risque et comprendre les mécanismes biologiques afin de confirmer la causalité de l'association entre les SO et les MCM touchant certains systèmes du corps humain.

## **2.7.2 Limites des études:**

### **1. Biais de rappel**

Le biais de rappel est un biais d'information qui survient dans une étude-cas témoin lorsque les participants à une étude sont systématiquement plus ou moins susceptibles de se souvenir et de rapporter des informations sur l'exposition en fonction de l'issue/maladie. Souvent, le fait d'avoir expérimenté la maladie à l'étude encourage à un "effort after meaning" par lequel le cas parcourt l'histoire de sa vie pour tenter de comprendre pourquoi il est tombé malade [498, 499]. Cette forme de biais est problématique peut être un problème particulier dans les études cas-témoins car l'exposition est rapportée à la suite du diagnostic du cas [498, 499]. Dans l'étude 1, l'utilisation des différentes modalités de la PMA a été rapportée par la mère via le questionnaire auto-administré, étant donné que, durant la période de l'étude, les bases de données de la RAMQ ne contenaient aucune information sur l'utilisation de la PMA. Dans l'étude 1, les cas de naissances multiples, étant considéré des grossesses à risque et sont donc plus étroitement suivis médicalement, pourraient être plus susceptibles de se rappeler de leur

exposition à la PMA que les témoins avec une grossesse simple. Cela pourrait induire des erreurs de classification différentielle de l'exposition qui a pour conséquence une surestimation l'exposition chez les cas et ainsi surestime les ORs.

Dans l'étude 2, l'utilisation des différentes modalités de la PMA a été rapportée par la mère via le questionnaire auto-administré utilisé dans l'étude 1. Les cas avec des MCM peuvent être plus susceptibles de se souvenir et de rapporter leurs expositions à la PMA que les témoins sans aucune MCM. Cela pourrait induire des erreurs de classification différentielles de l'exposition qui a pour conséquence une surestimation l'exposition chez les cas et ainsi surestime les ORs dans l'étude 2. Toutefois, l'augmentation du risque des malformations majeures des systèmes évaluée suivant l'utilisation des différentes modalités de la PMA dans notre étude est d'une ampleur similaire à celle trouvé dans des études comparables [348, 369, 372, 375, 377, 385].

Il est à noter que, les traitements d'infertilité peuvent être invasifs et représenter un fardeau émotionnel lors de la planification d'une grossesse. Une femme sait alors très bien si elle a utilisé un traitement d'infertilité pour concevoir ou non. Elle peut clairement différencier le traitement qu'elle a utilisé: une SO seulement, une procédure d'IIU ou une FIV. De plus, les données auto-rapportées par la mère faisaient référence à la grossesse la plus récente datant de quatre années pour la plus loin. De plus les participantes n'étaient pas au courant des hypothèses de recherche ce qui pourrait minimiser le risque de biais de rappel. Il est à rappeler que plusieurs études avaient utilisé les données sur l'utilisation de la PMA auto-rapportée par la mère (questionnaire ou interview) [194, 500, 501]. La PMA auto-rapportée par la mère avait démontré une validité acceptable en comparaison avec les données provenant des registres [502-504]. L'étude de Herbert et coll. 2012 a conclu que l'utilisation de la SO et de la FIV auto-rapportée par la mère étaient en accord avec les données provenant des bases de données du remboursement des



médicaments avec un kappa,  $\kappa = 0,71$  et  $\kappa = 0,83$ , respectivement [503]. De la même façon, les auteurs ont conclu que la non-utilisation de la FIV ou de la SO était systématiquement une mesure valide [503]. Dans certains contextes, l'exposition auto-rapportée par la mère a même été considérée comme la référence standard de la prise des médicaments étant donné qu'elle représentait l'utilisation réelle par rapport aux données sur l'exposition provenant des données de prescription remplies [505]. De plus, lors de la conception du questionnaire, nous avons tenté de minimiser le risque d'un biais de rappel. À ce titre, nous avons inclus des photographies de tous les stimulants ovariens disponibles sur le marché afin de limiter les oublis et la confusion entre les traitements, et avons testé notre questionnaire dans une clinique de fertilité (clinique OVO à Montréal) et dans un service d'obstétrique général au CHU Sainte-Justine de Montréal. En outre, une ligne téléphonique 1-800 a été activée au cours de la période de l'étude, permettant aux femmes de téléphoner pour demander des précisions concernant les traitements d'infertilité et les autres données du questionnaire. Tout ceci a certainement permis de minimiser les erreurs de classification de l'exposition principale.

Pour remédier à la possibilité d'un biais de rappel potentiel, un certain nombre d'études incluses dans la revue systématique avec méta-analyse ont utilisé un groupe avec d'autres malformations congénitales comme groupe de comparaison pour étudier le risque d'anomalies du tube neural [368, 488, 506-508], d'hypospadias [509, 510], de craniosténose [511] et de malformations cardiaques congénitales [512] après à l'utilisation de la SO seule.

## **2. Classification de l'exposition et des paramètres qui lui sont liés**

Bien que notre classification de l'exposition soit semblable à la classification standard des trois principales modalités de la PMA, des différences dans le risque de naissances multiples

ou de MCM au sein d'une même modalité pourraient subsister. Le risque des issues évaluées pourrait différer selon le type de SO utilisé (voir section 2.4.1.3.2). Le faible nombre ou l'absence d'utilisatrices de plusieurs types de SO, dans notre population des études 1 et 2, nous a empêché d'évaluer l'ampleur du risque de ces issues d'intérêt en fonction du type de SO utilisé.

Dans des études antérieures, la dose initiale de gonadotrophines et la longueur de stimulation ont été positivement associés à une augmentation du risque de grossesses multiples [191, 513]. Les paramètres liés au dosage utilisé et à la durée de la SO ainsi qu'à la qualité de l'embryon utilisé (ex. frais ou congelé) dans les cycles impliquant les TRA n'ont pas été rapportés avec précision par la mère et étaient souvent manquants et non considérés dans les études 1 et 2. L'impact du dosage de la SO sur le risque de grossesses multiples ou de MCM n'a pas été exploré dans la revue systématique (étude 3) étant donnée la grande variabilité dans le dosage utilisé et l'absence d'information sur le dosage dans plusieurs études incluses. Cette variabilité s'explique par la multitude des paramètres considérés dans le choix du protocole de SO à utiliser (voir section 2.4.1.3.3). En effet, le dosage utilisé dans le cadre la SO dépend du problème d'infertilité sous-jacent, de la réponse (actuelle et antérieure) de la patiente à la SO (définie par le nombre de follicules pré-ovulatoires de 7-17 mm ou les concentrations sériques d'œstradiol (E<sub>2</sub>) (600-2500 pg/mL) le jour de l'administration du hCG pour l'induction de l'ovulation) [9, 184, 191, 513] et de certaines caractéristiques de la patiente, tel que son âge [184]. Un effet cumulatif de l'âge maternel, du nombre de follicule et de la concentration sérique en E<sub>2</sub> a aussi été rapporté [191, 514]. De plus, l'impact de ces paramètres semble différer selon le type de stimulants ovariens utilisé et des caractéristiques de la patiente (voir section 2.4.1.3.4). Il a été rapporté que le risque de grossesses multiples suivant à l'utilisation du CC était indépendant de la dose

utilisée [181] et similaire au risque observé après à l'utilisation d'une dose minimale de gonadotrophines [182, 191]. Cependant, l'âge de la patiente sous-fertile et l'ordre du cycle de traitement ont été négativement associés au risque de grossesses multiples [191]. D'autres facteurs comme le compte et la motilité du sperme semblent être aussi associés à un risque élevé de grossesses multiples de différentes amplitudes [184, 191, 513]. Ces paramètres sont variables dans la littérature et posent un défi dans la gestion du risque de grossesses multiples [191, 513]. La non-utilisation d'un protocole de traitement standard rend la comparabilité difficile. Il est à noter que dans notre estimation du risque de naissances multiples, nous avons ajusté pour deux des principaux déterminants du risque de grossesses multiples soient la réduction spontanée ou/et sélective d'embryons durant la grossesse et le nombre d'embryons transférés durant les cycles de TRA.

L'absence d'ajustement pour le dosage et la durée de la SO ne biaise pas nos estimés du risque de naissances multiple car il ne s'agit pas de facteurs de confusion.

Peu d'études se sont intéressées à la relation entre le dosage des stimulants ovariens et le risque de MCM. Il ne semble pas que le dosage élevé lors de la SO soit associé à un risque accru de MCM [363] mais cette possibilité ne peut pas être exclue. Bien que plusieurs publications antérieures aient suggéré l'absence de différence dans le risque de MCM entre la FIV et l'IICS [345, 515], des études plus récentes ont réussi à démontrer un risque de MCM plus élevé suite à l'utilisation de l'IICS [389, 516].

L'exploration du lien entre les paramètres cliniques liés aux procédures de la PMA et l'ampleur du risque de ces issues d'intérêt aidera potentiellement à expliquer les associations observées et développer des stratégies pour prévenir le risque de ces issues.

### 3. Biais de sélection potentiel

Un biais de sélection peut être introduit dans une étude cas-témoins si les témoins ne proviennent pas de la même population source d'où est issue les cas, si la probabilité de de participer à l'étude a été influencé par le statut d'exposition (i.e. la distribution de l'exposition particulièrement chez les témoins n'est pas la même que dans la population source) ou si les cas n'ont pas été sélectionné à partir d'une population source bien défini [517]. La population de l'étude 1 était limitée à celles ayant répondu au questionnaire auto-administré (auto-sélection). Bien que ce taux de réponse fût similaire à celui de nombreuses études publiées et réalisées avec des devis d'étude ou des questions de recherche similaires[198, 348, 412, 518], le faible taux de participation et le fait que les femmes étaient au courant de l'objectif général de l'étude 1 augmentent les chances que la population à l'étude ne soit pas représentative de la population source par rapport à l'exposition. Un biais de sélection surviendrait si les femmes exposées à la PMA dans le groupe des cas ou témoins avaient plus tendances à participer à l'étude que les femmes non exposées à la PMA. Ainsi, la distribution de l'exposition chez les cas et les témoins ne sera pas représentative de la distribution de l'exposition des cas et témoins dans la population éligible, respectivement. N'étant pas en mesure de comparer la distribution de l'exposition des participants à l'étude dans chaque groupe à celle de ceux n'ayant pas participé, il serait difficile de confirmer la présence d'un biais de sélection et de prévoir son impact sur l'estimé du risque (surestimer ou surestimer).

Pour des raisons pratiques, nos cas de MCM et nos témoins sans aucune MCM dans l'étude 2 ont été sélectionnés dans la population de l'étude 1. Nous sommes conscients que la sélection des cas de MCM ne provient pas nécessairement d'une population source clairement défini comme dans notre étude 1 (base secondaire). Étant donné le devis de recherche de la population

1, la proportion des naissances multiples (28%) est plus élevée que celle dans la population admissible à participer à l'étude. Étant donné que la PMA (exposition d'intérêt) augmente le risque de grossesses multiples, les cas de MCM exposés à la PMA sont probablement surreprésentés dans la population de l'étude 2 ce qui conduirait à un biais de sélection potentiel. Ceci a pour conséquence la surestimation du odds des exposés chez les cas (numérateur) et donc une surestimation du risque de MCM. Toutefois, l'augmentation du risque des malformations majeures des systèmes évaluée suivant l'utilisation des différentes modalités de la PMA dans notre étude est d'une ampleur similaire à celle trouvée dans des études comparables [348, 369, 372, 375, 377, 385] ce qui indique que l'impact du biais de sélection potentiel est probablement limité.

Pour des raisons éthiques, nos études 1 et 2 se sont limitées aux accouchements vivants. Ceci pourrait engendrer un biais de sélection du fait qu'un critère d'exclusion de l'étude (accouchements non-vivants) soit lié à la survenue de l'issue et pourraient être une conséquence de l'exposition. En effet, les cas de naissances multiples ainsi que les cas de MCM sévères sont associés à un plus grand risque d'avortement spontanée et d'interruption de grossesse suite au diagnostic [18, 218, 229, 519-521]. Ces issues sont généralement plus fréquentes chez les patients avec certains troubles d'infertilité ayant conçus grâce à l'utilisation de la PMA [350, 522]. Il est également possible que les patients qui ont conçu suite à la PMA subissent plus de tests prénataux, ce qui conduit à la détection de davantage d'anomalies. Cependant, on ne sait pas si cela entraînerait un taux plus élevé d'interruption de grossesse dans cette population. Pour ces raisons, les cas exposés à la PMA pourraient être sous-représentés dans nos populations à l'étude [207] ce qui ferait tendre les associations vers le nul. Ceci aurait pour conséquence la sous-estimation du risque réel de naissances multiples et de MCM, respectivement [523]. Il est

à noter que la prévalence de ces derniers varie de 2 à 30% [395, 524-526]. On s'attendrait alors à un risque de naissances multiples et de MCM plus élevé si tous les avortements spontanés, toutes les interruptions de grossesses et toutes les mortinaissances avaient été inclus. Aussi, il est à rappeler que la majorité des études recensées dans la littérature ont exclu les avortements spontanés, les interruptions de grossesse, et les mortinaissances étant donné la difficulté des diagnostiquer les issues à l'étude sur les pertes fœtales et ont abouti à des conclusions similaires à celles de nos études.

#### **4. Biais de confusion résiduelle**

La confusion résiduelle dans une étude peut être causée par l'absence d'ajustement pour la confusion non mesurée ou par la mesure non valide/appropriée ou non précise du facteur de confusion [499]. Plusieurs facteurs de confusion potentiels ont été évalués et pris en compte, quand approprié, dans les études 1 et 2. Les facteurs évalués pour leur potentiel effet confondant incluent les maladies maternelles et le statut socioéconomique en utilisant des indicateurs indirects ou 'proxies' connus et mesurables. Ceux-ci incluent l'utilisation de médicaments prescrits ou en vente libre (proxy des maladies maternelles) ou encore le statut socioéconomique (région de résidence et revenu familial) comme indicateurs de l'accès aux soins de santé et à l'information sur des questions de santé durant la grossesse. Nous avons évalué aussi l'effet confondant potentiel des variables de style de vie (e.g la consommation d'acide folique, de caféine, et d'alcool avant et durant la grossesse). Ces variables ont été auto-rapportées par la mère et catégorisées de façon dichotomique (oui vs. non). Comme il existe différents niveaux dans la consommation de ces substances, cette classification de telles variables risque de ne pas distinguer avec précision les exposés et les non exposés à ces facteurs potentiellement

confondants dans les associations évaluées. Le cas échéant, de la confusion résiduelle par ces facteurs risque de surestimer le risque de l'issue évaluée.

Certains facteurs de risque de MCM, comme l'âge paternel, l'historique familial de MCM, la consanguinité n'ont pas été considéré parmi les facteurs potentiellement confondants dans l'étude 2 du fait de l'absence de cette information dans nos bases de données. En plus de son association avec le risque de MCM récemment évoqué, l'âge paternel est lié l'utilisation des TRA en particulier l'IICS. Parmi les rares études ayant ajusté pour l'âge paternel, Tararbit et coll. [475] n'ont pas trouvé une différence dans le risque de tératologie de Fallot suite à l'utilisation des TRA avec ou sans ajustement pour ce facteur probablement dû à sa corrélation avec l'âge maternel. Malgré que 95% de notre population de l'étude 2 était d'un même groupe ethnique (caucasienne) et que leurs proportions ont été similaires entre les cas et les témoins, la confusion par l'historique individuel de malformation ne peut pas être exclu.

#### **a) Biais d'indication résiduelle**

La confusion par l'indication se produit lorsque le risque d'un événement indésirable est lié à l'indication d'utilisation du médicament plutôt qu'à l'utilisation du médicament lui-même [527]. Dissocier l'effet de la maladie de l'effet de l'exposition est un défi en pharmaco-épidémiologie étant donné la complexité de la mesure de la maladie et ses niveaux de sévérités. Cette complexité révèle généralement de la validité limitée des méthodes utilisées pour quantifier la maladie. Bien que plusieurs études suggèrent que la sous-fertilité parentale soit un facteur de risque majeur pour la prématurité, le faible poids à la naissance et la mortalité périnatale chez les nourrissons [36, 336, 342, 478, 528, 529], son impact sur le risque des différents types de MCM n'est toujours pas clair [23, 106, 200, 348, 355, 364, 367, 478, 530-532]. Il a été avancé que les problèmes liés à la fécondité des parents jouent un rôle dans

l'étiologie des malformations ano-rectales [533]. L'étude de Jaques et coll. [529] ont conclu à une faible preuve d'un risque accru de malformations congénitales chez les singletons de femmes sous-fertiles, ayant conçues sans traitement TRA ni IIU, par rapport aux femmes fertiles ayant conçu naturellement. Cependant, l'étude de Zhu et coll. a conclu à une prévalence plus élevée de malformations congénitales chez les singletons nés de couples sous-fertiles conçus naturellement, par rapport aux singletons nés de couples fertiles conçus naturellement (RR= 1,20 (IC95% 1,07 à 1,35) [348].

Idéalement, la mesure de la sous-fertilité avec le diagnostic clinique ou la classer selon système et l'organe affecté (e.g. les facteurs des trompes, le dysfonctionnement de l'ovulation, l'endométriose et les facteurs masculins) distinguerait mieux les différents problèmes de sous-fertilité. Cependant, le problème de sous-fertilité/d'infertilité pourrait être une combinaison de ces facteurs et n'est généralement pas rapporté de manière précise par la mère. Parmi les 19 études observationnelles, incluses dans la méta-analyse, avec un risque de MCM ajusté pour la confusion potentielle, trois études seulement ont pris en compte l'effet potentiel de la sous-fertilité sur le risque de MCM. Dans ces études, la définition de l'infertilité incluait: la présence de kystes folliculaires de l'ovaire [371], le délai avant la grossesse > 12 mois [348]. Nous avons utilisé le TTP pour quantifier la sous-fertilité. Cette mesure est couramment utilisée comme indicateur de sous-fertilité/infertilité et sa validité lorsque auto-rapportée est élevée [534]. Il est à noter que la définition du TTP utilisée dans les cliniques diffère en fonction de l'âge de la femme et de ses antécédents de sous-fertilité. Selon les lignes directrices canadiennes [535], en raison de la baisse de la fécondité et de la lenteur de la conception qui survient après l'âge de 35 ans, les femmes de plus de 35 ans devraient faire l'objet d'un bilan de santé après six mois de tentatives de conception. Le test de la réserve ovarienne peut être envisagé chez les femmes



de moins de 35 ans présentant des facteurs de risque de diminution de la réserve ovarienne [37]. Un TTP de 12 mois et plus est utilisé chez les femmes de moins de 35 ans sans problème médical connu ni problème de fertilité. Le seuil utilisé pour définir le TTP varie de six mois à plus de 37 mois selon les études [23, 36, 336, 348, 478, 536, 537]. Cooney et coll. [536] ont trouvé des résultats similaires concernant le risque d'issues défavorables de la grossesse lors de l'utilisation d'un TTP  $\geq 6$  mois et d'un TTP  $>12$  mois [536]. Comme à notre étude, Raatikainen et coll. [537] ont utilisé un TTP  $<6$  mois comme catégorie de référence pour les femmes fertiles. Cependant, utilisé dans un état dichotomique, le TTP ne reflète pas la sévérité des problèmes de sous-fertilité, quelle que soit la limite de temps utilisée pour sa définition (TTP  $> 6, 12,$  ou  $24$  mois). Bien que nos analyses aient été conduites dans le but de contrôler pour un biais d'indication, en utilisant le TTP, cette méthode classe la sous-fertilité en fonction de la durée sans tenir compte de l'âge de la mère et du père ni de l'étiologie ou la sévérité. Un biais d'indication résiduel ne peut donc pas être exclu.

Dans nos études 1 et 2, les informations recueillies sur l'utilisation de la PMA se limitaient à la modalité de la PMA utilisée. Compte tenu que ces informations ont été auto-rapportées par la mère, certaines données relatives aux caractéristiques du cycle telles que le nombre de cycles précédents, la posologie de la SO, l'utilisation d'embryons frais ou congelés et les profils masculins n'ont pas été mesurées avec précision. Cela aurait été utile pour déterminer la sévérité du problème de sous-fertilité sous-jacent. Il est important de noter que notre classification des modalités de la PMA reflète trois différents niveaux de sévérité de la sous-fertilité et représente donc une façon indirecte de catégoriser les participantes selon la sévérité de l'indication et minimiser l'ampleur de ce biais.

Malgré toutes les tentatives proposées dans la littérature pour prendre en compte l'effet de la sous-fertilité sur le risque de MCM ou toute autre issue périnatale (e.g. le TTP, la durée de la sous-fertilité, l'historique de sous-fertilité, le système et organe affecté), il subsiste généralement une différence entre les groupes comparés: l'un est sous-fertile et l'autre ne l'est pas [345]. Le groupe de contrôle optimal permettant d'isoler l'effet de la PMA dans l'étude des complications périnatales serait donc un groupe de grossesses naturellement conçues chez des couples sous-fertiles. Ce groupe pourrait inclure des femmes ayant conçu naturellement et ayant déjà eu des cycles de FIV ou d'IICS. Un groupe contrôle incluant des couples fertiles ayant conçu après avoir eu recours suite à l'utilisation de l'IIU, la FIV ou l'IICS permettrait de mettre en évidence l'effet de la sous-fertilité indépendamment de la modalité de la PMA utilisée. Évidemment, cette dernière approche n'est pas possible pour des raisons éthiques [485]. Dans une tentative de minimiser le risque d'un biais d'indication, dans notre troisième analyse de l'étude 2, nous avons comparé l'utilisation des TRA à celle de la SO seule. Les deux groupes comparés souffraient alors de sous-fertilité. Cette comparaison a permis d'isoler l'effet de l'IIU ou des TRA car elle prenait en compte l'effet potentiel des éventuels stimulants ovariens utilisés pendant les cycles d'IIU ou des TRA en plus de l'effet potentiel de la sous-fertilité sous-jacente. La sévérité de la sous-fertilité pourrait cependant être différente entre les utilisatrices des TRA et celles-là SO seule, ce qui pourrait conduire à un ajustement incomplet pour la sous-fertilité dans ces analyses. Il est à noter que les analyses utilisant un comparateur actif répondent plutôt à la question de quel traitement, parmi les options comparées, est associé à un risque plus faible de MCM.

#### **b) La problématique des grossesses multiples: médiation ou confusion ?**

Dans une hypothèse de médiation, la relation entre l'exposition et l'issue est décomposée en deux chemins causaux. L'un de ces chemins relie directement la variable l'exposition à l'issue (l'effet direct) et l'autre relie l'exposition à l'issue via un médiateur (l'effet indirect) [538]. Un

effet indirect ou médié implique que l'exposition d'intérêt cause le médiateur, ce qui entraîne l'issue [538]. Certaines études ont soulevé la possibilité que l'effet de la PMA sur le risque de MCM touchant certains systèmes et organes du corps humain soit médié par les grossesses multiples [353, 370, 475]. Ceci a été justifié par le fait que les TRA augmentaient le risque de MCM chez les grossesses simples [84][348, 366, 385, 457] et chez les grossesses multiples [349, 353, 372, 374, 539][110, 111] mais selon des ampleurs différentes. Ceci pourrait suggérer que le risque de MCM suite à l'utilisation de la SO seule ou avec l'IIU pourrait également différer selon le statut de multiplicité. Les trois études ayant utilisé l'approche de médiation, à date, ont démontré que l'effet de médiation joué par les grossesses multiples était clairement variable selon la modalité de la PMA et le type de MCM [353, 370, 475]. Une de ces études a conclu que peu de l'association CC—anomalies du tube neurale était médié par les naissances multiples [370] et que la totalité de l'association entre l'utilisation des TRA et les anomalies du tube neural était expliqué par les naissances multiples. Les deux autres études ont démontré que la majorité de l'association entre l'utilisation des TRA et la tératologie de Fallot (79-90%) [353, 475] et l'utilisation des TRA et les malformations congénitales non-chromosomiques [353] (64%) était directe (non-médiée par les naissances multiples). L'ampleur de l'association directe entre l'utilisation des TRA et les MCM était similaire à celle obtenu dans notre étude [353].

Nos analyses stratifiées selon le statut de multiplicité (simple ou multiple) ont démontré une augmentation du risque de MCM suite à l'utilisation de la PMA d'une ampleur comparable entre les deux strates avec des IC qui se chevauchent. Il a aussi été noté que les estimés du risque observé dans chacune des strates étaient différents de l'estimer global obtenu à partir de l'ensemble de la cohorte suggérant un effet confondant potentiel du statut de multiplicité. De plus, les IC des mesures d'association estimées se chevauchaient, excluant la possibilité

d'interaction entre la PMA et le statut de pluralité. Sur la base de nos analyses stratifiées et les données de la littérature, nous avons choisi d'ajuster pour le statut de multiplicité. Sur les 14 études recensées dans notre revue de la littérature incluant les deux types de naissances, la majorité (neuf) des études ont choisi d'ajuster pour le statut de multiplicité.

Il est à noter que, comparativement à l'approche d'ajustement ou de stratification, celle de médiation offre la possibilité de clarifier le rôle joué par la pluralité en quantifiant l'effet indirect de ce médiateur potentiel dans la voie entre la PMA et les MCM en plus de prendre en compte l'interaction potentielle entre la PMA et les grossesses multiples si elle existe [353]. Le rôle de médiation joué par le statut de multiplicité dans l'association entre la SO utilisée seule ou avec l'IIU et le risque des différents types de MCM mérite d'être exploré.

## **5. La validité externe**

Les participantes à l'étude 1 avaient un niveau d'éducation et un statut socioéconomique supérieurs à ceux n'ayant pas participé. Ceci pourrait affecter la validité externe car les femmes plus 'éduquées' et plus 'riches' sont souvent plus informées sur des questions de santé durant la grossesse, ont tendance à avoir une meilleure hygiène de vie ou à consulter plus souvent un professionnel de la santé bénéficiant ainsi d'un meilleur suivi de grossesse. Cependant, les naissances multiples, sont des issues permanentes et visibles après la naissance dont le diagnostic n'est pas fortement lié à la fréquence de consulter un médecin. De plus, les participants à l'étude étaient comparables aux non-participants sur les comorbidités maternelles et l'âge maternel  $\geq 35$  ans (participants présentant un risque d'issues néonatales défavorables et de grossesse multiple plus élevé). Cette comparabilité suggère que nos résultats de l'étude 1 pourrait être généralisé à la population des non participants.

La conséquence du biais de sélection potentiel dans l'étude 2, est que la magnitude du risque de MCM observé dans la population à l'étude est plus grande que celle qu'on pourrait trouver dans la population cible. Cependant, étant donné la taille des estimés obtenue, il est peu probable que nos estimés du risque de MCM diminuent au point de rendre nos conclusions invalides. De plus, comme mentionné précédemment, nos résultats de l'étude 2 sont comparables à ceux des études similaires [348, 369, 372, 375, 377, 385] ce qui nous rassure quant à la généralisabilité des résultats.

#### **6. Qualité méthodologique des études incluses dans la revue systématique:**

La qualité méthodologique des études incluses dans la revue systématique a été évaluée selon le devis utilisé. La plupart des essais cliniques randomisés inclus présentaient un risque de biais non clair et la majorité des études d'observationnelles avaient une qualité méthodologique acceptable. Le nombre limité d'études par issue étudiée et la prédominance des études avec un devis de cohorte n'ont pas permis de conclure quant à l'impact de la qualité méthodologique et du devis utilisé sur les estimés du risque. La revue systématique avec méta-analyse a inclus plusieurs devis épidémiologiques. Les essais cliniques randomisés avaient principalement pour objectif de mesurer l'efficacité des traitements de la PMA (taux de grossesse) et n'étaient donc pas conçus pour évaluer le risque de grossesses multiples ou de MCM. Bien que les grossesses multiples soient généralement visibles en début de grossesse et relativement faciles à détecter, les MCM spécifiques nécessitent plus d'investigations et un suivi plus long, ce qui pourrait conduire à une classification erronée des MCM si le suivi n'est pas assez long. Cependant, les études observationnelles sont conçues pour évaluer le risque d'évènements indésirables ou d'exposition rares et seraient donc plus appropriés pour étudier la question de l'utilisation de la PMA et les risque d'issues périnatales indésirables. Certaines

études ne séparent pas clairement l'utilisation de la SO seule des procédures d'IIU, souvent en raison du système de codage des données. Une collecte systématique de données sur l'utilisation de la SO seule ou avec l'IIU, avec un système de codage qui distingue clairement ces deux modalités de traitement, est essentielle pour mieux quantifier et documenter leur utilisation.

### **7. Comparaisons multiples**

Plusieurs comparaisons ont été réalisées dans le cadre des études 1 et 2. Cela pourrait avoir comme conséquence l'augmentation de la probabilité d'avoir des résultats statistiquement significatifs par chance due à une augmentation de l'erreur de type 1 ou  $\alpha$  (la probabilité d'accepter l'hypothèse alternative alors que l'hypothèse nulle est vraie) [540, 541]. Pour corriger ce problème, il a été recommandé d'ajuster pour les tests multiples réalisés en utilisant la méthode de Bonferroni par exemple. Il est à noter qu'en diminuant l'erreur de type 1, en utilisant ce type de correction, on augmente l'erreur de type 2 (la probabilité d'accepter l'hypothèse nulle alors que l'hypothèse alternative est vraie) pour des associations qui ne sont pas nulles [540, 542]. Ainsi, une augmentation de l'erreur de type 2 ou  $\beta$  peut s'accompagner d'une diminution de la puissance statistique ( $1-\beta$ ) et donc de la possibilité d'identifier une vraie association statistiquement significative. De plus, pour éviter qu'une véritable association puisse passer inaperçue étant donné le nombre limité de naissances exposées aux différentes modalités de la PMA et ayant une malformation congénitale spécifique, aucun ajustement pour les comparaisons multiples n'a été réalisé. Néanmoins, nos résultats sont cohérents avec la littérature publiée et certains mécanismes biologiques pourraient expliquer les associations observées. Il est donc peu probable que la chance explique les associations trouvées au point d'invalider nos conclusions.

### **8. Puissance statistique**

Globalement, les études 1 et 2 avaient une taille d'échantillon raisonnable pour le type de question de recherche et le mode de collecte des données. La taille de notre population à l'étude était aussi souvent supérieure à celle de plusieurs études identifiées dans la revue systématique avec méta-analyse (étude 3). Bien qu'on n'ait pas manqué de puissance statistique dans les analyses principales de l'étude 1, étant donné la grande taille de l'effet (risque de naissances multiples) associé à l'utilisation de la PMA, la puissance statistique était une limite pour explorer le risque de naissances multiples associé à l'utilisation des types spécifiques de stimulants ovariens utilisés seuls (format oral ou injectable). Dans l'étude 2, certaines analyses conduites pour évaluer l'association entre l'utilisation de la SO seule, l'IIU ou les TRA et les malformations des systèmes cardiovasculaire, urogénitale, ou musculosquelettique n'avaient pas suffisamment de puissance statistique (faible nombre de cas exposés) pour démontrer un effet statistiquement significatif réellement existant. Ceci était aussi le cas pour les malformations touchant des systèmes et organes du corps humain spécifiques du corps humains (e.g. les types spécifiques de malformations cardiaques). Ceci s'explique entre autres par la rareté de l'utilisation de la PMA durant la période de l'étude (certainement à cause des coûts associés) et la participation limitée à l'étude. Il est à noter que les résultats non statistiquement significatifs ont été considérés plutôt non concluants dû au manque de puissance statistique et la possibilité d'une association entre les expositions à l'étude et le risque de ces MCM n'a pas été exclue. Dans ce sens, la combinaison des résultats de plusieurs études grâce à la méta-analyse conduite dans l'étude 3, a joué un rôle important dans l'augmentation de la puissance statistique de plusieurs analyses. À titre d'exemple, une association entre l'utilisation de la SO seule et le risque de malformations du système musculosquelettique a été confirmée après la mise en commun des résultats de plusieurs études (dans l'étude 3). Grâce à la revue systématique avec

méta-analyse on a pu évaluer le risque de MCM touchant plusieurs systèmes et organes du corps humain qu'on n'était pas en mesure d'évaluer dans l'étude 2 par manque de puissance statistique. À titre d'exemple, nous avons réussi à démontrer l'augmentation du risque de malformations du système nerveux, respiratoire, digestif, de l'œil, de l'oreille, du visage et de la nuque après à l'utilisation de la SO seule. Mais la prudence est de mise quant à l'interprétation de l'association entre l'utilisation de la SO seule et le risque de malformations cardiovasculaires et urogénitales étant donné le nombre limité d'études incluses dans ces groupes.



### **3 Conclusion générale et implication clinique**

Le premier volet de cette thèse avait pour objectif de quantifier le risque de naissances multiples associé à l'utilisation de la SO seule, la SO avec l'IUI et les TRA pour la conception. Le second volet visait à évaluer le lien entre l'utilisation de ces trois modalités de la PMA pour la conception et le risque de MCM. Dans un dernier volet, nous avons synthétisé les données disponibles dans la littérature sur les risques de grossesses ou naissances multiples et de MCM associés à l'utilisation de la SO seule et l'IUI avec ou sans SO.

Dans le premier volet, nos résultats sont plutôt rassurants dans la mesure où le risque de naissances multiples le plus élevé trouvé après à l'utilisation des TRA incluant la FIV et les procédures qui lui sont liées peut-être prévenu avec la stratégie du transfert sélectif d'un seul embryon déjà en place au Québec. Toutefois, les recommandations entourant le nombre d'embryons à transférer se fondent sur des facteurs de pronostic de grossesse et de naissance vivante de même que sur le jugement clinique du médecin. Nos résultats ont démontré un risque considérable de naissances multiples associé à l'utilisation de la SO seule et de l'IUI comparativement à une CS. Ceci constitue une contribution majeure dans l'évaluation du risque de naissances multiples toujours considéré comme l'un des principaux enjeux de la PMA. Ces résultats seraient utiles pour développer des stratégies efficaces qui visent à prévenir ou diminuer le risque de grossesses multiples associé à l'utilisation des traitements d'infertilité moins invasifs généralement plus accessibles que les traitements invasifs. Comparativement à l'utilisation de la SO seule pour la conception, l'utilisation de l'IUI avec la SO a été associée à une augmentation deux fois plus élevée du risque de naissances multiples. Cette association suggère une implication d'autres facteurs liés à la procédure de l'IUI différents de ceux à la SO.

Dans un contexte d'une utilisation grandissante des modalités moins invasives de la PMA (SO seule et IIU) et la possibilité de rétablir le financement de la PMA en 2020 au Québec, la mise en place d'un registre de la PMA dans la province ou au niveau national devient une nécessité afin d'assurer la surveillance de la contribution de ces traitements aux naissances multiples ainsi que le suivi de ces enfants.

Dans le second volet de cette thèse, nos résultats ont démontré un risque accru de MCM associée à l'utilisation de la PMA comparativement à une CS. L'ampleur du risque de MCM trouvé dans notre étude était comparable à celui trouvé dans des études antérieures. Plus spécifiquement, nos résultats ont démontré que l'utilisation de l'IIU (avec la SO) était associée à une augmentation de deux fois plus élevé du risque de malformations du système musculosquelettique par rapport à la CS. Ils ont aussi démontré que l'utilisation des TRA était associée à une augmentation trois fois plus élevé du risque des malformations du système musculosquelettique par rapport à la CS. Ces résultats suggèrent une implication de la manipulation des gamètes au laboratoire qui est un facteur commun entre l'IIU et les TRA. Malgré les tentatives d'ajustement pour l'indication, un rôle joué par l'infertilité/sous-fertilité dans les associations observées ne peut pas être exclue. Bien que nos résultats concernant le risque de MCM associé à l'utilisation de la SO seule ne soient pas concluant dans ce volet, une implication de la SO dans les augmentations du risque de MCM démontré précédemment reste possible. D'autres études avec des échantillons plus larges sont nécessaires pour confirmer ces associations. La possibilité d'associations entre l'utilisation des différentes modalités de la PMA et un risque accru des malformations touchant d'autres systèmes et organes du corps humain mérite d'être exploitée. Nos résultats sont importants dans la mesure où il s'agit d'une des rares études qui démontre clairement un effet tératogène potentiel associé à l'utilisation des modalités

de la PMA invasives et moins invasives à partir de données canadiennes. La mise en place d'un registre de la PMA pour la surveillance des effets périnataux indésirables devient donc une urgence. Une surveillance accrue des issues de grossesses suite à PMA pourrait permettre un diagnostic précoce de certaines MCM qui se traduirai par une prise en charge périnatal précoce et de meilleures issues cliniques. Certaines thérapies fœtales qui consistent à traiter le fœtus avec certaines malformations congénitales avant la naissance sont maintenant disponibles [543, 544]. Les stratégies thérapeutiques fœtales vont de l'administration de médicaments avec transfert trans-placentaire au fœtus à la chirurgie fœtale utérine [543]. Dans certains cas d'hernie diaphragmatique congénitale, l'administration prénatale de glucocorticoïdes peut diminuer la morbidité résultant d'un accouchement prématuré [544]. Aussi, des recommandations relatives à la planification de l'accouchements ou des stratégies de soins en salle d'accouchement permettent de stabiliser le fœtus, réduit le risque de mortalité et améliore les issues fœtales et postnatal [543, 545].

Dans un troisième volet, à travers la revue systématique avec méta-analyse, nous avons démontré que l'utilisation de la SO seule était associée à une augmentation statistiquement significative de 48% du risque des malformations du système musculosquelettique, de 73% du risque des malformations du système nerveux centrale, de 68 % des malformations des yeux, des oreilles, du visage et du cou, de 76% des malformations du système respiratoire et de plus de deux fois des malformations du système digestif comparativement à une CS. Ces résultats viennent renforcer l'évidence d'une association de l'utilisation de la SO seule et la survenue de malformations du système musculosquelettique identifiée dans le deuxième volet. Ils complètent aussi le tableau sur le risque de malformations d'autres systèmes et organes du corps humain associé à l'utilisation de la SO seule, n'ayant pas pu être évalué dans le volet précédent.

Nous avons également démontré que l'utilisation de l'IIU avec ou sans la SO était associée à une augmentation de 52% du risque des malformations du système urogénitale et de 54% du risque des malformations du système musculosquelettique comparativement à une CS. Bien que ces résultats ne soient pas alarmants étant donné que le risque absolu de ces issues demeure faible, nos résultats recommandent de considérer de ces risques potentiels lorsqu'une conception utilisant la PMA est planifiée. L'augmentation du risque des malformations du système musculosquelettique d'une ampleur similaire lors de l'utilisation de la SO seule et en combinaison avec l'IIU suggère un rôle potentiel de l'utilisation de la SO plutôt que des facteurs liés à l'IIU.

En ce qui concerne l'utilisation de la SO seule, les données de cette thèse n'ont pas permis de conclure définitivement quant au risque des malformations du système cardiovasculaire, urogénital et des malformations des lèvres avec ou sans la fente palatine. De même, en ce qui concerne l'utilisation de l'IIU avec ou sans la SO, les données de cette thèse n'ont pas permis de conclure définitivement quant au risque des malformations du système cardiovasculaire, nerveux central, digestif, respiratoire et des malformations des yeux, des oreilles, du visage et du cou. Ceci est dû au nombre limité d'études publiées quantifiant le risque de ces malformations. Aucune estimation du risque des malformations des lèvres avec ou sans la fente palatine associé à l'utilisation de l'IIU n'a été trouvé dans les publications retenues. D'autres études observationnelles sont donc nécessaires pour clarifier et construire l'évidence quant au risque de MCM associé à l'utilisation de la PMA.

Le mécanisme par lequel les SO augmenteraient le risque des malformations du système musculosquelettique, du système nerveux central, du système respiratoire, du système digestif, et les malformations des yeux, des oreilles, du visage et du cou, pourrait impliquer le traitement

par stimulation ovarienne per se, le dysfonctionnement de hypothalamus/ pituitaire/ ovaire à la source des troubles ovulatoires (l'indication) ou une combinaison de ces facteurs. Lors de l'utilisation de l'IIU, la manipulation extracorporelle du spermatozoïde s'ajoute à la liste des explications possibles de l'augmentation du risque des malformations des systèmes musculosquelettique et urogénitale. Déchiffrer ces mécanismes aidera à clarifier ces hypothèses et à la mise en place d'un protocole de traitement pouvant prévenir le risque de ces issues indésirables. Les méthodes disponibles actuellement pour mesurer la sous-fertilité utilisent une classification de l'indication basée sur la durée sans prendre en compte l'âge de la mère et du père ni l'étiologie et la sévérité de la sous-fertilité. Développer des outils standards aidera à clarifier le rôle joué par l'infertilité dans la survenue des MCM suivant à l'utilisation de la PMA.

Le souci de protéger l'enfant issu de la PMA doit demeurer un objectif professionnel important. Les avantages et les risques entourant la grossesse doivent refléter la considération des risques relatifs au fœtus et à l'enfant à venir. Les bébés nés d'une grossesse multiple ont une plus grande probabilité d'être prématurés et d'avoir un faible poids à la naissance, ce qui engendre des problèmes médicaux et de développement [8]. Nos résultats appuient le guide d'exercice actuelles qui souligne l'importance de performer un historique d'antécédents médicaux approfondis lors de l'évaluation paraclinique de base de l'infertilité [8], indépendamment du traitement de la PMA à utiliser, afin de minimiser le risque de MCM. Ils soutiennent aussi les démarches cliniques et thérapeutiques visant à minimiser les risques de grossesses multiples. Les stratégies de réduction de l'incidence de grossesses multiples actuelles incluent la considération des facteurs de risque du syndrome d'hyperstimulation ovarienne, la surveillance étroite de l'induction et de la SO lors de l'IIU afin de viser la production restreinte de follicules matures (un maximum de deux à trois follicules matures) ou encore l'annulation

du cycle ou sa conversion vers la FIV en cas de dépassement de ce nombre [8]. Bien que cela puisse être complexe, le médecin doit aborder le bien-être de l'enfant en considérant certains facteurs notamment la grossesse multiple et les MCM qui constituent un risque pour la santé de la mère, du fœtus et de l'enfant à naître, et ce quelle que soit la modalité de PMA utilisée. Nos résultats sont utiles afin de bien outiller les médecins pour qu'ils puissent agir précocement dans l'évaluation des risques néonataux dans le projet parental. Il devient nécessaire de redéfinir le succès des traitements de la PMA pour inclure les naissances simples à terme et prendre en compte les résultats dans une perspective d'économie de la santé (y compris la gêne ressentie par le patient, les complications et les coûts directs et indirects) [10].

Dans des travaux futurs, il serait intéressant de quantifier l'association entre l'utilisation des différentes modalités de la PMA et le risque de grossesses multiples et de MCM dans un échantillon avec une puissance statistique permettant d'explorer l'impact des paramètres liés au cycle de traitement tels que le type du protocole utilisé, le dosage de la SO, la longueur du cycle de stimulation, le nombre des cycles précédents ou l'historique du traitement ainsi que l'âge du père. Ces données seraient utiles pour déterminer des stratégies pouvant prévenir le risque de ces issues et prioriser le traitement avec un risque plus faible de grossesses multiples et de MCM. Pour ce faire, une large base de données comme la Cohorte des grossesses du Québec (CGQ) qui comprend actuellement des données sur toutes les grossesses du Québec conçues naturellement depuis janvier 1997 et toutes les grossesses issues de la PMA entre août 2010 et l'année 2014 chez les femmes couvertes par le régime public d'assurance médicaments de la RAMQ, constitue une importante source de données. De plus, on s'attendrait à avoir un nombre beaucoup plus grand d'utilisateurs des modalités de la PMA durant la période couverte par le programme québécois, ce qui permettra potentiellement d'augmenter la puissance statistique à

démontrer un risque s'il existe réellement. D'autres études observationnelles avec une qualité méthodologique améliorée sont aussi nécessaires pour améliorer la qualité de l'évidence quant au risque de ces issues associé aux traitements d'infertilité moins invasifs et outiller les professionnels de la santé afin qu'ils puissent agir précocement, informer les futurs parents et les aider à faire des choix éclairés. Étant donné le grand nombre d'études publiées sur le risque de MCM associé à l'utilisation des TRA, une revue systématique et potentiellement une méta-analyse seraient nécessaires pour compléter le tableau de l'évidence sur le risque de MCM associés aux modalités invasives et non-invasives de la PMA. Il serait également important de compléter l'évaluation du risque tératogène de la PMA en examinant aussi l'impact de l'utilisation des différentes modalités de ces traitements sur le développement cognitif de l'enfant. Étant donné les nombreuses conséquences des grossesses multiples et des MCM sur la santé publique, dans des études futures, il serait pertinent d'évaluer le risque direct et indirecte (médié par les grossesse multiple et les MCM) des complications maternelles (mortalités maternelles, les accouchements par césarienne), les complications liées au fœtus et de l'enfant à naître (la mortalité fœtal et périnatale, la prématurité, faible poids à la naissance, les hospitalisations des nouveau-nés, morbidités des nouveau-nés) associés aux conceptions suivant la PMA.

Bien que certaines initiatives pour lier les données relatives aux TRA dans le 'Canadian Assisted Reproduction Registry (CARTR)' avec ceux relatives aux issues de grossesses dans le 'Better Outcomes Registry and Network (BORN)' aient été mises en place afin de suivre les enfants nés de la FIV dans la province de l'Ontario, la construction d'un registre national qui collecte systématiquement les données sur l'utilisation de la PMA aidera à identifier les prédicteurs d'un risque accru de grossesses multiples ou de MCM ainsi que d'autres effets

indésirables. Ces données constituent la base de la mise en place des lignes directrices permettant la prévention des issues indésirables.



## 7 Bibliographie

### Reference List

1. Vayena E, Rowe PJ, Griffin PD (eds). *Medical, ethical & social aspects of assisted reproduction. Current practices & controversies in assisted reproduction: Report of a WHO meeting, 2001: Geneva, Switzerland.* 2001.
2. Tjon-Kon-Fat, R.I., et al., *Is IVF-served two different ways-more cost-effective than IUI with controlled ovarian hyperstimulation?* Hum Reprod, 2015. **30**(10): p. 2331-9.
3. Bushnik, T., et al., *Estimating the prevalence of infertility in Canada.* Human Reproduction, 2012. **27**(3): p. 738-746.
4. Raymer, J., et al., *Projecting future utilization of medically assisted fertility treatments.* Popul Stud (Camb), 2019: p. 1-16.
5. L'association des obstétriciens et gynécologues du Québec (AOGQ). *Infertilité.* 2016 [cited 2016 15 août]; Available from: <http://www.gynecoquebec.com/sante-femme/infertilite/20-infertilite.html>.
6. Gougeon, A., *The biological aspects of risks of infertility due to age: the female side.* Rev Epidemiol Sante Publique, 2005. **53 Spec No 2**: p. 2s37-45.
7. Madankumar, R., M.A. Cohen, and S.H. Brenner, *Age and fertility.* Primary Care Update for OB/GYNS, 2003. **10**(6): p. 270-273.
8. Collège des médecins du Québec, *LES ACTIVITÉS DE PROCRÉATION MÉDICALEMENT ASSISTÉE: DÉMARCHE CLINIQUE ET THÉRAPEUTIQUE*, in *GUIDE D'EXERCICE.* 2015: Québec.
9. Pfeifer, S., et al., *Multiple gestation associated with infertility therapy: an American Society for Reproductive Medicine Practice Committee opinion.* Fertility and Sterility, 2012. **97**(4): p. 825-834.
10. Fauser, B.C.J.M., P. Devroey, and N.S. Macklon, *Multiple birth resulting from ovarian stimulation for subfertility treatment.* Lancet, 2005. **365**(9473): p. 1807-16.
11. Dyer, S., et al., *International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technologies world report: Assisted Reproductive Technology 2008, 2009 and 2010.* Hum Reprod, 2016. **31**(7): p. 1588-609.
12. Kushnir, V.A., et al., *Systematic review of worldwide trends in assisted reproductive technology 2004–2013.* Reproductive Biology and Endocrinology : RB&E, 2017. **15**: p. 6.
13. Canadian Fertility and Andrology Society., *Canadian Assisted Reproductive Technologies Registry (CARTR) Plus.* 2019, CFAS: 65th Annual Meeting – Ottawa.
14. Wilkins-Haug, L.M.P., *Assisted Reproductive Technology, Congenital Malformations, and Epigenetic Disease.* Clinical Obstetrics & Gynecology, 2008. **51**(1): p. 96-105.
15. Blondel, B. and M. Kaminski, *Trends in the occurrence, determinants, and consequences of multiple births.* Semin Perinatol, 2002. **26**.
16. Kulkarni, A.D., et al., *Fertility Treatments and Multiple Births in the United States.* New England Journal of Medicine, 2013. **369**(23): p. 2218-2225.
17. Faddy, M.J., M.D. Gosden, and R.G. Gosden, *A demographic projection of the contribution of assisted reproductive technologies to world population growth.* Reprod Biomed Online, 2018. **36**(4): p. 455-458.

18. Chambers, G.M., et al., *Hospital costs of multiple-birth and singleton-birth children during the first 5 years of life and the role of assisted reproductive technology*. JAMA Pediatrics, 2014. **168**(11): p. 1045-1053.
19. Wei, J., et al., *Complications in multiple gestation pregnancy: A cross-sectional study of ten maternal-fetal medicine centers in China*. Oncotarget, 2016.
20. McKeown, T. and R.G. Record, *Observations on foetal growth in multiple pregnancy in man*. J Endocrinol, 1952. **8**(4): p. 386-401.
21. Gleicher, N., et al., *Reducing the risk of high-order multiple pregnancy after ovarian stimulation with gonadotropins*. New England Journal of Medicine, 2000. **343**(1): p. 2-7.
22. Hansen, M., et al., *Assisted reproductive technology and birth defects: a systematic review and meta-analysis*. Human Reproduction Update, 2013. **19**(4): p. 330-353.
23. Rimm, A., A. Katayama, and K.P. Katayama, *A meta-analysis of the impact of IVF and ICSI on major malformations after adjusting for the effect of subfertility*. Journal of Assisted Reproduction and Genetics, 2011. **28**(8): p. 699-705.
24. Chambers, G.M., et al., *The economic impact of assisted reproductive technology: a review of selected developed countries*. Fertility and Sterility, 2009. **91**(6): p. 2281-2294.
25. Macaluso, M., et al., *A public health focus on infertility prevention, detection, and management*. Fertility and Sterility, 2010. **93**(1): p. 16.e1-16.e10.
26. Allen, V.M., et al., *Pregnancy Outcomes After Assisted Reproductive Technology*. Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada, 2006. **28**(3): p. 220-233.
27. Anderson, K., V. Nisenblat, and R. Norman, *Lifestyle factors in people seeking infertility treatment - A review*. Aust N Z J Obstet Gynaecol, 2010. **50**(1): p. 8-20.
28. Bouzayan, R. and L. Eggertson, *In vitro fertilization: A private matter becomes public*. Canadian Medical Association Journal, 2009. **181**(5): p. 243.
29. Zegers-Hochschild, F., et al., *International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) and the World Health Organization (WHO) revised glossary of ART terminology, 2009\**. Fertility and Sterility, 2009. **92**(5): p. 1520-1524.
30. Wellness, T.H.T.P.U.f.A.H.a. *Assisted reproductive technologies (ARTs). Final report. Edmonton (AB)*. 2013; Available from: <http://www.health.alberta.ca/documents/AHTDP-Assisted-Reproductive-Technologies-2013.pdf>.
31. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). *Procréation assistée - critères médicaux d'admissibilité aux traitements financés publiquement et innocuité de la réitération dans les cycles de fécondation in vitro. Note informative rédigée par Geneviève Martin, . 2015. 65.*
32. Gurunath, S., et al., *Defining infertility--a systematic review of prevalence studies*. Hum Reprod Update, 2011. **17**(5): p. 575-88.
33. Dulberg CS and Stephens T, *The prevalence of infertility in Canada, 1991-1992: analysis of three national surveys*. In: *The Prevalence of Infertility in Canada: Research Studies of the Royal Commission on New Reproductive Technologies*. 1993: Ottawa: Minister of Supply and Services Canada. p. 61-106.
34. Bhattacharya, S., et al., *The epidemiology of infertility in the North East of Scotland*. Hum Reprod, 2009. **24**(12): p. 3096-107.

35. Webb, S. and D. Holman, *A survey of infertility, surgical sterility and associated reproductive disability in Perth, Western Australia*. Aust J Public Health, 1992. **16**(4): p. 376-81.
36. Messerlian, C., L. Maclagan, and O. Basso, *Infertility and the risk of adverse pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis*. Hum Reprod, 2013. **28**(1): p. 125-37.
37. Liu, K., et al., *Advanced Reproductive Age and Fertility*. Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada, 2011. **33**(11): p. 1165-1175.
38. Balakrishnan T R and Fernando R, *The Prevalence of Infertility in Canada: Research Studies of the Royal Commission on New Reproductive Technologies Minister of Supply and Services Canada: Infertility among Canadians: an analysis of data from the Canadian Fertility Survey (1984) and General Social Survey (1990): Ottawa*. 1993. p. 107-162.
39. *Statistics Canada. Births and Deaths 1984. Catalogue 84-204*. 1985.
40. *Statistics Canada. Births 2008. Catalogue 84F0210X*. 2011a.
41. Thoma, M.E., et al., *Prevalence of infertility in the United States as estimated by the current duration approach and a traditional constructed approach*. Fertil Steril, 2013. **99**(5): p. 1324-1331.e1.
42. Gurunath, S., et al., *Defining infertility—a systematic review of prevalence studies*. Human Reproduction Update, 2011. **17**(5): p. 575-588.
43. Boivin, J., et al., *International estimates of infertility prevalence and treatment-seeking: potential need and demand for infertility medical care*. Hum Reprod, 2007. **22**(6): p. 1506-12.
44. Adamson, G.D. and V.L. Baker, *Subfertility: causes, treatment and outcome*. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2003. **17**(2): p. 169-85.
45. *National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). Fertility: Assessment and Treatment for People with Fertility Problems. London: Royal College of Obstetricians & Gynaecologists; 2013 Feb. (NICE Clinical Guidelines, No. 156.) 8, Ovulation disorders. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK327781/>. 2013: The Royal College of Obstetricians and Gynaecologists.*
46. Hull, M.G., et al., *Population study of causes, treatment, and outcome of infertility*. British Medical Journal (Clinical research ed.), 1985. **291**(6510): p. 1693-1697.
47. Honoré, G.M., A.E.C. Holden, and R.S. Schenken, *Pathophysiology and management of proximal tubal blockage*. Fertility and Sterility, 1999. **71**(5): p. 785-795.
48. Dechanet, C., et al., *Infertilité du couple : de l'interrogatoire à l'orientation thérapeutique*. Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction, 2009. **38**: p. F9-F18.
49. system., R.S.Y.G.I.a.o.e.r.o.t.u.m.i., n. In Speroff L & Adamson GD (eds) *Seminars in Reproductive Endocrinology; Endometriosis*, pp, and 209–220. New York: Thieme.
50. Olive , D.L. and L.B. Schwartz *Endometriosis*. New England Journal of Medicine, 1993. **328**(24): p. 1759-1769.
51. Coccia, M.E., et al., *Endometriosis and infertility: Surgery and ART: An integrated approach for successful management*. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology, 2008. **138**(1): p. 54-59.
52. Porpora, M.G., et al., *Reproductive outcome after laparoscopic treatment of endometriosis*. Clin Exp Obstet Gynecol, 2002. **29**(4): p. 271-3.

53. Kolankaya, A. and A. Arici, *Myomas and assisted reproductive technologies: when and how to act?* *Obstet Gynecol Clin North Am*, 2006. **33**(1): p. 145-52.
54. *Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, Effectiveness and treatment for unexplained infertility.* *Fertil Steril*, 2006. **86**(5 Suppl 1): p. S111-4.
55. American Urological Association. *The Optimal Evaluation of the Infertile Male: AUA Best Practice Statement.* 2010. Accessed 4 April 2015; Available from: <http://www.auanet.org/common/pdf/education/clinical-guidance/Male-Infertility-d.pdf>.
56. *Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine and Male Infertility Best Practice Policy Committee of the American Urological Association, Inc. Report on Varicocele and Infertility. American Urological Association Best Practice Policy and American Society for Reproductive Medicine Practice Committee Report, 2001.*
57. Wong, W.Y., et al., *Male factor subfertility: possible causes and the impact of nutritional factors.* *Fertility and Sterility*, 2000. **73**(3): p. 435-442.
58. Brzakowski, M., et al., *Épidémiologie du couple infertile.* *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*, 2009. **38**: p. F3-F7.
59. American Society for Reproductive Medicine., *Age and Fertility: A Guide for Patients.* 2012.
60. Smith, K.E. and R.P. Buyalos, *The profound impact of patient age on pregnancy outcome after early detection of fetal cardiac activity.* *Fertil Steril*, 1996. **65**(1): p. 35-40.
61. *Statistique Canada. Fécondité : moins d'enfants, mères plus âgées 1926-2011.* 2016 [cited 2016 23 août]; Available from: <http://www.statcan.gc.ca/pub/11-630-x/11-630-x2014002-fra.htm>.
62. *Statistique Canada, Statistique de l'état civil du Canada, Base de données sur les naissances 2008 (Tableau CANSIM 102-4505) et Appendice I.* 2016.
63. de La Rochebrochard, E., et al., *Fathers over 40 and increased failure to conceive: the lessons of in vitro fertilization in France.* *Fertility and Sterility*, 2006. **85**(5): p. 1420-1424.
64. Sharma, R., et al., *Effects of increased paternal age on sperm quality, reproductive outcome and associated epigenetic risks to offspring.* *Reproductive Biology and Endocrinology*, 2015. **13**(1): p. 1-20.
65. Alio, A.P., et al., *The Effect of Paternal Age on Fetal Birth Outcomes.* *American Journal of Men's Health*, 2012. **6**(5): p. 427-435.
66. Jaleel, R. and A. Khan, *Paternal factors in spontaneous first trimester miscarriage.* *Pakistan Journal of Medical Sciences*, 2013. **29**(3): p. 748-752.
67. *Statistique Canada. Les pères pris en « compte » 1995-2006.* 2016 [cited 2016 23 août]; Publication 11-008-X ]. Available from: <http://www.statcan.gc.ca/pub/11-008-x/2010002/article/11165-fra.htm#n15>.
68. *Gouvernement du Canada. Cancer et fertilité.* 2016 [cited 2016 Aout, 30]; Available from: <http://canadiensensante.gc.ca/healthy-living-vie-saine/pregnancy-grossesse/fertility-fertilite/cancer-fra.php>.
69. Augood, C., K. Duckitt, and A.A. Templeton, *Smoking and female infertility: a systematic review and meta-analysis.* *Human Reproduction*, 1998. **13**(6): p. 1532-1539.

70. Hughes, E.G. and B.G. Brennan, *Does cigarette smoking impair natural or assisted fecundity?* Fertil Steril, 1996. **66**(5): p. 679-89.
71. Hull, M.G., et al., *Delayed conception and active and passive smoking. The Avon Longitudinal Study of Pregnancy and Childhood Study Team.* Fertil Steril, 2000. **74**(4): p. 725-33.
72. Kunzle, R., et al., *Semen quality of male smokers and nonsmokers in infertile couples.* Fertil Steril, 2003. **79**(2): p. 287-91.
73. Marshburn, P.B., C.S. Sloan, and M.G. Hammond, *Semen quality and association with coffee drinking, cigarette smoking, and ethanol consumption.* Fertil Steril, 1989. **52**(1): p. 162-5.
74. Merino, G., S.C. Lira, and J.C. Martinez-Chequer, *Effects of cigarette smoking on semen characteristics of a population in Mexico.* Arch Androl, 1998. **41**(1): p. 11-5.
75. Trummer, H., et al., *The impact of cigarette smoking on human semen parameters and hormones.* Human Reproduction, 2002. **17**(6): p. 1554-1559.
76. Vine, M.F., et al., *Cigarette smoking and sperm density: a meta-analysis.* Fertil Steril, 1994. **61**(1): p. 35-43.
77. Zhang, J.P., et al., *Effect of smoking on semen quality of infertile men in Shandong, China.* Asian J Androl, 2000. **2**(2): p. 143-6.
78. Dunphy, B.C., et al., *Male cigarette smoking and fecundity in couples attending an infertility clinic.* Andrologia, 1991. **23**(3): p. 223-5.
79. Jensen, T.K., et al., *Adult and prenatal exposures to tobacco smoke as risk indicators of fertility among 430 Danish couples.* Am J Epidemiol, 1998. **148**(10): p. 992-7.
80. Hakim, R.B., R.H. Gray, and H. Zacur, *Alcohol and caffeine consumption and decreased fertility.* Fertility and Sterility, 1998. **70**(4): p. 632-637.
81. Jensen, T.K., et al., *Does moderate alcohol consumption affect fertility? Follow up study among couples planning first pregnancy.* Bmj, 1998. **317**(7157): p. 505-10.
82. Joesoef, M.R., et al., *Fertility and use of cigarettes, alcohol, marijuana, and cocaine.* Ann Epidemiol, 1993. **3**(6): p. 592-4.
83. Juhl, M., et al., *Moderate alcohol consumption and waiting time to pregnancy.* Human Reproduction, 2001. **16**(12): p. 2705-2709.
84. Olsen, J., et al., *Does moderate alcohol intake reduce fecundability? A European multicenter study on infertility and subfecundity. European Study Group on Infertility and Subfecundity.* Alcohol Clin Exp Res, 1997. **21**(2): p. 206-12.
85. Zaadstra, B.M., et al., *Moderate drinking: no impact on female fecundity.* Fertil Steril, 1994. **62**(5): p. 948-54.
86. Canada, A.d.l.s.p.d. Agence de la santé public du Canada. *La consommation d'alcool durant la grossesse.* 2016 [cited 2016 Aout 30]; Available from: [http://www.phac-aspc.gc.ca/hp-gs/guide/03\\_ap-ag-fra.php](http://www.phac-aspc.gc.ca/hp-gs/guide/03_ap-ag-fra.php).
87. Juhl, M., et al., *Intake of wine, beer and spirits and waiting time to pregnancy.* Human Reproduction, 2003. **18**(9): p. 1967-1971.
88. Dunphy, B.C., C.L. Barratt, and I.D. Cooke, *Male alcohol consumption and fecundity in couples attending an infertility clinic.* Andrologia, 1991. **23**(3): p. 219-21.
89. Oldereid, N.B., H. Rui, and K. Purvis, *Life styles of men in barren couples and their relationship to sperm quality.* Int J Fertil, 1992. **37**(6): p. 343-9.
90. Wentz, A.C., *Body weight and amenorrhea.* Obstet Gynecol, 1980. **56**(4): p. 482-7.

91. Talmor, A. and B. Dunphy, *Female Obesity and Infertility*. Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology, 2015. **29**(4): p. 498-506.
92. Jensen, T.K., et al., *Fecundability in relation to body mass and menstrual cycle patterns*. Epidemiology, 1999. **10**(4): p. 422-8.
93. Zaadstra, B.M., et al., *Fat and female fecundity: prospective study of effect of body fat distribution on conception rates*. Bmj, 1993. **306**(6876): p. 484-7.
94. Bolumar, F., et al., *Body mass index and delayed conception: a European Multicenter Study on Infertility and Subfecundity*. Am J Epidemiol, 2000. **151**(11): p. 1072-9.
95. Bellver, J., et al., *Obesity and the risk of spontaneous abortion after oocyte donation*. Fertil Steril, 2003. **79**(5): p. 1136-40.
96. Kort HI, M.J., Elsner CW, Toledo AA, Mitchell-Leef D, Roudebush WE., *Men with high body mass index values present with lower numbers of normal-motile sperm cells*. Abstract no. P-355. Fertil Steril 2003. **80 Suppl 3**: p. S238.
97. Chung, W.S., J.H. Sohn, and Y.Y. Park, *Is obesity an underlying factor in erectile dysfunction?* Eur Urol, 1999. **36**(1): p. 68-70.
98. Messinis, I.E., *Ovulation induction: a mini review*. Human Reproduction, 2005. **20**(10): p. 2688-2697.
99. Brochet MS, David F, Marino C, Dahdouh E. *Mise à jour sur les traitements de l'infertilité féminine*. MedActuel 2013; **13**(2): 47-51.
100. Marie-Sophie Brochet, et al., *Mise à jour sur les traitements de l'infertilité féminine*. MedActuel DPC, 2013. **13**(2).
101. Pasquier, M., J.N. Hugues, and I. Cédric-Durnerin, *Place des inductions de l'ovulation*. Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction, 2009. **38**: p. F26-F34.
102. Medicine, T.P.C.o.t.A.S.f.R., *Use of clomiphene citrate in infertile women: a committee opinion*. Fertility and Sterility, 2013. **100**(2): p. 341-348.
103. Homburg, R., *Clomiphene citrate—end of an era? a mini-review*. Human Reproduction, 2005. **20**(8): p. 2043-2051.
104. Imani, B., et al., *Predictors of chances to conceive in ovulatory patients during clomiphene citrate induction of ovulation in normogonadotropic oligoamenorrhoeic infertility*. J Clin Endocrinol Metab, 1999. **84**(5): p. 1617-22.
105. McDowell, S., B. Kroon, and A. Yazdani, *Clomiphene ovulation induction and higher-order multiple pregnancy*. Aust N Z J Obstet Gynaecol, 2013. **53**(4): p. 395-8.
106. Diamond, M.P., et al., *Letrozole, Gonadotropin, or Clomiphene for Unexplained Infertility*. N Engl J Med, 2015. **373**(13): p. 1230-40.
107. Badawy, A., et al., *Pregnancy outcome after ovulation induction with aromatase inhibitors or clomiphene citrate in unexplained infertility*. Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica, 2009. **88**(2): p. 187-91.
108. Correy, J.F., D.E. Marsden, and F.C.M. Schokman, *The Outcome of Pregnancy Resulting from Clomiphene-Induced Ovulation*. Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology, 1982. **22**(1): p. 18-21.
109. Medicine, T.P.C.o.t.A.S.f.R., *Use of clomiphene citrate in women*. Fertility and Sterility, 2006. **86**(5, Supplement): p. S187-S193.
110. Dhaliwal, L.K., et al., *Tamoxifen: An alternative to clomiphene in women with polycystic ovary syndrome*. Journal of Human Reproductive Sciences, 2011. **4**(2): p. 76-79.

111. Borenstein, R., et al., *Tamoxifen treatment in women with failure of clomiphene citrate therapy*. Aust N Z J Obstet Gynaecol, 1989. **29**(2): p. 173-5.
112. Williamson, J.G. and J.D. Ellis, *The induction of ovulation by tamoxifen*. J Obstet Gynaecol Br Commonw, 1973. **80**(9): p. 844-7.
113. Gulekli, B., et al., *Tamoxifen: an alternative approach in clomiphene resistant polycystic ovarian syndrome patients*. J Pak Med Assoc, 1993. **43**(5): p. 89-90.
114. Seyedoshohadaei, F., F. Zandvakily, and S. Shahgeibi, *Comparison of the effectiveness of clomiphene citrate, tamoxifen and letrozole in ovulation induction in infertility due to isolated unovulation*. Iran J Reprod Med, 2012. **10**(6): p. 531-6.
115. Administration, F.a.D., *NOLVADEX (Tamoxifen Citrate) monography*.
116. Legro, R.S., et al., *Clomiphene, metformin, or both for infertility in the polycystic ovary syndrome*. New England Journal of Medicine, 2007. **356**(6): p. 551-66.
117. Gregoriou, O., et al., *Randomized controlled trial comparing superovulation with letrozole versus recombinant follicle-stimulating hormone combined with intrauterine insemination for couples with unexplained infertility who had failed clomiphene citrate stimulation and intrauterine insemination*. Fertility and Sterility, 2008. **90**(3): p. 678-683.
118. Mitwally, M.F.M. and R.F. Casper, *Use of an aromatase inhibitor for induction of ovulation in patients with an inadequate response to clomiphene citrate*. Fertility and Sterility, 2001. **75**(2): p. 305-309.
119. Pritts, E.A., *Letrozole for ovulation induction and controlled ovarian hyperstimulation*. Curr Opin Obstet Gynecol, 2010. **22**(4): p. 289-94.
120. Wang, R., et al., *Treatment strategies for women with WHO group II anovulation: systematic review and network meta-analysis*. BMJ, 2017. **356**.
121. Biljan MM, Hemmings R, and Brassard N, *The outcome of 150 babies following the treatment with letrozole or letrozole and gonadotropins*. Fertil Steril, 2005. **84**(Suppl 1)(S95).
122. Tulandi, T., et al., *Congenital malformations among 911 newborns conceived after infertility treatment with letrozole or clomiphene citrate*. Fertility and Sterility, 2006. **85**(6): p. 1761-1765.
123. Forman, R., et al., *Fetal safety of letrozole and clomiphene citrate for ovulation induction*. Journal of Obstetrics & Gynaecology Canada: JOGC, 2007. **29**(8): p. 668-71.
124. Lord, J.M., I.H.K. Flight, and R.J. Norman, *Metformin in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis*. BMJ, 2003. **327**(7421): p. 951.
125. Schoot, D.C., et al., *Human recombinant follicle-stimulating hormone induces growth of preovulatory follicles without concomitant increase in androgen and estrogen biosynthesis in a woman with isolated gonadotropin deficiency*. J Clin Endocrinol Metab, 1992. **74**(6): p. 1471-3.
126. Filicori, M., et al., *Low-dose human chorionic gonadotropin therapy can improve sensitivity to exogenous follicle-stimulating hormone in patients with secondary amenorrhea*. Fertil Steril, 1999. **72**(6): p. 1118-20.
127. Diamond, M.P. and M. Singh, *Use of gonadotropins for initiation of singleton gestations in non-assisted reproductive technology cycles*. Fertility and Sterility, 2012. **97**(4): p. 810-812.

128. Bonduelle, M., et al., *Prospective follow-up of 838 fetuses conceived after ovarian stimulation with corifollitropin alfa: Comparative and overall neonatal outcome*. Human Reproduction, 2012. **27**(7): p. 2177-2185.
129. Fauser, B.C. and A.M. Van Heusden, *Manipulation of human ovarian function: physiological concepts and clinical consequences*. Endocr Rev, 1997. **18**(1): p. 71-106.
130. Coccia, M.E., et al., *GnRH antagonists*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2004. **115 Suppl 1**: p. S44-56.
131. Wang, R., et al., *Comparisons of GnRH antagonist protocol versus GnRH agonist long protocol in patients with normal ovarian reserve: A systematic review and meta-analysis*. PLoS One, 2017. **12**(4): p. e0175985.
132. Engmann, L., et al., *The effect of luteal phase vaginal estradiol supplementation on the success of in vitro fertilization treatment: a prospective randomized study*. Fertil Steril, 2008. **89**(3): p. 554-61.
133. Infertility., P.C.o.A.S.f.R.M.i.c.w.S.f.R.E.a., *Progesterone supplementation during the luteal phase and in early pregnancy in the treatment of infertility: an educational bulletin*. Fertil Steril, 2008. **90**(5 Suppl): p. S150-3.
134. Pritts, E.A. and A.K. Atwood, *Luteal phase support in infertility treatment: a meta-analysis of the randomized trials*. Hum Reprod, 2002. **17**(9): p. 2287-99.
135. Min, J.K., E. Hughes, and D. Young, *[Single embryo transfer for in vitro fertilization]*. J Obstet Gynaecol Can, 2010. **32**(5): p. 477-494.
136. Commissaire à la santé et au bien-être., *AVIS SYNTHÈSE SUR LES ACTIVITÉS DE PROCRÉATION ASSISTÉE AU QUÉBEC*. 2014.
137. The Canadian Fertility and Andrology Society., *ART Live Birth Rates 2016*, The Canadian Fertility and Andrology Society.
138. Gouvernement du Québec. *Services de procréation assistée*. 2017 [cited 2019 January 15]; Available from: <https://www.quebec.ca/famille-et-soutien-aux-personnes/grossesse-et-parentalite/services-de-procreation-assistee/cadre-legal/>.
139. La ministre de la Santé et des Services sociaux, *La ministre Danielle McCann annonce la mise sur pied d'un groupe d'experts en vue du rétablissement de la couverture publique de la fécondation in vitro*. 2019: Québec.
140. Geneviève Lajoie, *La CAQ veut la gratuité pour la procréation assistée*, in *Le Journal de Québec*. 2019.
141. (SOGC), L.S.d.o.e.g.d.C. *Naissances multiples*. [cited 2017 October 5]; Available from: <http://old.sogc.org/fr/publications/naissances-multiples/#incidence>.
142. Pison, G. and A.V. D'Addato, *Frequency of twin births in developed countries*. Twin Res Hum Genet, 2006. **9**(2): p. 250-9.
143. Martin, J.A., et al., *Births: final data for 2011*. Natl Vital Stat Rep, 2013. **62**(1): p. 1-69, 72.
144. Agence de la santé publique du Canada., *INDICATEURS DE LA SANTÉ PÉRINATALE AU CANADA 2013. UN RAPPORT DU SYSTÈME CANADIEN DE SURVEILLANCE PÉRINATALE*. 2013: Ottawa.
145. Agence de la santé publique du Canada., *INDICATEURS DE LA SANTÉ PÉRINATALE AU CANADA 2013. UN RAPPORT DU SYSTÈME CANADIEN DE SURVEILLANCE PÉRINATALE*



- . 2017: Ottawa.
146. Millar, W.J., S. Wadhera, and C. Nimrod, *Multiple births: trends and patterns in Canada, 1974-1990*. Health Rep, 1992. **4**(3): p. 223-50.
  147. Fell, D.B. and K. Joseph, *Temporal trends in the frequency of twins and higher-order multiple births in Canada and the United States*. BMC Pregnancy Childbirth, 2012. **12**: p. 103.
  148. Australian Bureau of Statistics. *3101.0: Australian demographic statistics, June 2001: special article: confinements resulting in multiple births*. . 2001 December 8, 2006 [cited 2017 October 6]; Available from: <http://www.abs.gov.au/ausstats/abs@.nsf/featurearticlesbytitle/729445EA93DFE747CA256B20007EB589?OpenDocument>. .
  149. Statistics, O.f.N. *Statistical bulletin: births in England and Wales by characteristics of birth 2011*,. 2013 [cited 2017 October, 6]; Available from: <http://www.ons.gov.uk/ons/rel/vsob1/characteristics-of-birth-2--england-and-wales/2011/sb-characteristics-of-birth-2.html>.
  150. Blondel, B., et al., *The impact of the increasing number of multiple births on the rates of preterm birth and low birthweight: an international study*. Am J Public Health, 2002. **92**(8): p. 1323-30.
  151. Tang, Y., et al., *The Risk of Birth Defects in Multiple Births: A Population-Based Study*. Maternal and Child Health Journal, 2006. **10**(1): p. 75-81.
  152. Bortolus, R., et al., *The epidemiology of multiple births*. Hum Reprod Update, 1999. **5**(2): p. 179-87.
  153. Cook, J.L., L. Geran, and M. Rotermann, *Multiple births associated with assisted human reproduction in Canada*. Journal of Obstetrics & Gynaecology Canada: JOGC, 2011. **33**(6): p. 609-16.
  154. Omani Samani, R., et al., *Tehran Survey of Potential Risk Factors for Multiple Births*. International Journal of Fertility & Sterility, 2017. **11**(3): p. 220-225.
  155. Adashi, E.Y., et al., *Infertility therapy-associated multiple pregnancies (births): an ongoing epidemic*. Reproductive BioMedicine Online, 2003. **7**(5): p. 515-542.
  156. Black, M. and S. Bhattacharya, *Epidemiology of multiple pregnancy and the effect of assisted conception*. Seminars in Fetal and Neonatal Medicine, 2010. **15**(6): p. 306-312.
  157. Hall, J.G., *Twinning*. The Lancet, 2003. **362**(9385): p. 735-743.
  158. Campbell, D.M., A.J. Campbell, and I. MacGillivray, *Maternal characteristics of women having twin pregnancies*. J Biosoc Sci, 1974. **6**(4): p. 463-70.
  159. White , C. and G. Wyshak *Inheritance in Human Dizygotic Twinning*. New England Journal of Medicine, 1964. **271**(19): p. 1003-1005.
  160. MacGillivray, I., *Epidemiology of twin pregnancy*. Semin Perinatol, 1986. **10**(1): p. 4-8.
  161. Parazzini, F., et al., *Risk factors for multiple births*. Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica, 1993. **72**(3): p. 177-180.
  162. VJ, B., *Pathology of multiple pregnancy*. New York: Springer Science & Business Media. New York: Springer Science & Business Media. 2012.
  163. Bulmer, M.G., *The twinning rate in Europe and Africa*. Annals of Human Genetics, 1959. **24**(2): p. 121-125.

164. Wennberg, A.L., et al., *Effect of maternal age on maternal and neonatal outcomes after assisted reproductive technology*. Fertility and Sterility, 2016.
165. Reynolds, M.A. and L.A. Schieve, *Trends in embryo transfer practices and multiple gestation for IVF procedures in the USA, 1996-2002*. Hum Reprod, 2006. **21**(3): p. 694-700.
166. Gunby, J., et al., *Assisted reproductive technologies (ART) in Canada: 2007 results from the Canadian ART Register*. Fertil Steril, 2011. **95**(2): p. 542-7.e1-10.
167. Society, T.C.F.a.A., *Canadian IVF treatment outcomes for 2018*. 2019, The Canadian Fertility and Andrology Society.
168. Centers for Disease Control and Prevention, American Society for Reproductive Medicine, Society for Assisted Reproductive Technology. *Atlanta (GA): US Dept of Health and Human Services; 2014. 2012 Assisted Reproductive Technology National Summary Report*. [https://www.cdc.gov/art/pdf/2012-report/national-summary/art\\_2012\\_national\\_summary\\_report.pdf](https://www.cdc.gov/art/pdf/2012-report/national-summary/art_2012_national_summary_report.pdf). Accessed September 22, 2017.
169. Gunby, J. and S. Daya, *Assisted reproductive technologies (ART) in Canada: 2003 results from the Canadian ART Register*. Fertil Steril, 2007. **88**(3): p. 550-9.
170. Society, T.C.F.a.A., *Assisted Reproductive Technologies (ART) in Canada: 2015 Results from the Canadian ART Register (CARTR) November 23, 2016*. 2016.
171. Blickstein, I. and L.G. Keith, *The decreased rates of triplet births: Temporal trends and biologic speculations*. American Journal of Obstetrics and Gynecology, 2005. **193**(2): p. 327-331.
172. Abdollahi, M., et al., *Factors that Influence The Occurrence of Multiple Pregnancies after Intracytoplasmic Injection Cycles with Two or Three Fresh Embryo Transfers*. International Journal of Fertility & Sterility, 2017. **11**(3): p. 191-196.
173. Gazdaru, S., et al., *[Assisted reproductive technology : strategies of elective single embryo transfer]*. Rev Med Suisse, 2017. **13**(580): p. 1832-1837.
174. McLernon, D.J., et al., *Clinical effectiveness of elective single versus double embryo transfer: meta-analysis of individual patient data from randomised trials*. BMJ, 2010. **341**.
175. Hernandez-Nieto, C.A., et al., *[Analysis of factors associated with multiple pregnancies in assisted reproduction treatment complex]*. Ginecol Obstet Mex, 2016. **84**(1): p. 27-36.
176. The American Society for Reproductive Medicine, a.t.S.f.A.R.T., . *Guidance on the limits to the number of embryos to transfer: a committee opinion*. Fertil Steril, 2017. **107**(4): p. 901-903.
177. Pandian, Z., et al., *Number of embryos for transfer following in vitro fertilisation or intra-cytoplasmic sperm injection*. Cochrane Database Syst Rev, 2013. **2013**(7): p. Cd003416.
178. Roberts, S.A., et al., *Reducing the incidence of twins from IVF treatments: predictive modelling from a retrospective cohort*. Human Reproduction, 2011. **26**(3): p. 569-75.
179. Bissonnette, F., et al., *Working to eliminate multiple pregnancies: a success story in Quebec*. Reprod Biomed Online, 2011. **23**(4): p. 500-4.
180. Kissin, D.M., et al., *Embryo transfer practices and multiple births resulting from assisted reproductive technology: an opportunity for prevention*. Fertil Steril, 2015. **103**(4): p. 954-61.

181. Dickey, R.P., et al., *Relationship of clomiphene dose and patient weight to successful treatment*. Hum Reprod, 1997. **12**(3): p. 449-53.
182. Wallach, E.E., et al., *Multiple Pregnancies Following Induction of Ovulation*. Fertility and Sterility, 1981. **35**(2): p. 105-123.
183. Thompson, C.R. and L.M. Hansen, *Pergonal (Menotropins): A Summary of Clinical Experience in the Induction of Ovulation and Pregnancy*. Fertility and Sterility, 1970. **21**(12): p. 844-853.
184. Tur, R., et al., *Risk factors for high-order multiple implantation after ovarian stimulation with gonadotrophins: evidence from a large series of 1878 consecutive pregnancies in a single centre*. Human Reproduction, 2001. **16**(10): p. 2124-9.
185. Papageorgiou, T.C., et al., *Low dose recombinant FSH treatment may reduce multiple gestations caused by controlled ovarian hyperstimulation and intrauterine insemination*. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology, 2004. **111**(11): p. 1277-82.
186. Farhi, J., et al., *Treatment of anovulatory infertility: the problem of multiple pregnancy*. Human Reproduction, 1996. **11**(2): p. 429-434.
187. Haning, R.V., Jr., et al., *Diagnosis-specific serum 17 beta-estradiol (E2) upper limits for treatment with menotropins using a 125I direct E2 assay*. Fertil Steril, 1984. **42**(6): p. 882-9.
188. Dickey, R.P., et al., *Risk factors for high-order multiple pregnancy and multiple birth after controlled ovarian hyperstimulation: Results of 4,062 intrauterine insemination cycles*. Fertility and Sterility, 2005. **83**(3): p. 671-683.
189. Ron-el, R., et al., *Low multiple pregnancy rate in combined clomiphene citrate--human menopausal gonadotrophin treatment for ovulation induction or enhancement*. Human Reproduction, 1989. **4**(5): p. 495-500.
190. Ron-El, R., *10 Complications of ovulation induction*. Baillière's Clinical Obstetrics and Gynaecology, 1993. **7**(2): p. 435-453.
191. Dickey, R.P., *Strategies to reduce multiple pregnancies due to ovulation stimulation*. Fertility and Sterility, 2009. **91**(1): p. 1-17.
192. Berkovitz, A., et al., *Predictors of twin pregnancy after ovarian stimulation and intrauterine insemination in women with unexplained infertility*. Hum Fert (Camb), 2017. **20**(3): p. 200-203.
193. Corbett, S., D. Shmorgun, and P. Claman, *The prevention of ovarian hyperstimulation syndrome*. J Obstet Gynaecol Can, 2014. **36**(11): p. 1024-1033.
194. Steures, P., et al., *Intrauterine insemination with controlled ovarian hyperstimulation versus expectant management for couples with unexplained subfertility and an intermediate prognosis: a randomised clinical trial*. Lancet, 2006. **368**(9531): p. 216-21.
195. Goverde, A.J., et al., *Further considerations on natural or mild hyperstimulation cycles for intrauterine insemination treatment: effects on pregnancy and multiple pregnancy rates*. Human reproduction (Oxford, England), 2005. **20**(11): p. 3141-6.
196. D'Angelo, A., J. Brown, and N.N. Amso, *Coasting (withholding gonadotrophins) for preventing ovarian hyperstimulation syndrome*. Cochrane Database Syst Rev, 2011(6): p. Cd002811.
197. Papanikolaou, E.G., et al., *New algorithm for OHSS prevention*. Reprod Biol Endocrinol, 2011. **9**: p. 147.

198. Zhu, J.L., et al., *Infertility, infertility treatment and twinning: The Danish National Birth Cohort*. Human Reproduction, 2007. **22**(4): p. 1086-1090.
199. Gerardin, P., et al., *Twin pregnancies in southern Reunion Island: A three-year cross-sectional study of risk factors and complications. [French] Grossesses gemellaires dans le sud de l'île de la Reunion: Etude transversale sur 3 ans des facteurs de risque et des complications*. Journal de Gynecologie Obstetrique et Biologie de la Reproduction, 2006. **35**(8): p. 804-812.
200. Kallen, B., P.O. Olausson, and K.G. Nygren, *Neonatal outcome in pregnancies from ovarian stimulation*. Obstetrics & Gynecology, 2002. **100**(3): p. 414-9.
201. Lynch, A., et al., *Assisted reproductive interventions and multiple birth*. Obstetrics & Gynecology, 2001. **97**(2): p. 195-200.
202. Parazzini, F., et al., *Risk of Monozygotic Twins After Assisted Reproduction: A Population-Based Approach*. Twin Research and Human Genetics, 2016. **19**(1): p. 72-76.
203. Hughes, E., et al., *Clomiphene citrate for unexplained subfertility in women*. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2010(1).
204. Poon, W.B. and W.B. Lian, *Perinatal outcomes of intrauterine insemination/clomiphene pregnancies represent an intermediate risk group compared with in vitro fertilisation/intracytoplasmic sperm injection and naturally conceived pregnancies*. Journal of Paediatrics and Child Health, 2013. **49**(9): p. 733-740.
205. Sanam, M., *Evaluation of spontaneous abortion and multiple gestation rates in patients undergoing ovulation induction and intrauterine insemination*. Journal of the Bahrain Medical Society, 2008. **20**(1): p. 31-34.
206. Marchand, E., et al., *Is there more complications with pregnancies from the assisted reproductive technology than spontaneous pregnancies? A retrospective study over 6 years. [French] Les grossesses issues de l'assistance medicale a la procreation se compliquent-elles plus que les grossesses spontanees? Etude retrospective sur six ans*. Journal de Gynecologie Obstetrique et Biologie de la Reproduction, 2011. **40**(6): p. 522-528.
207. Olson, C.K., et al., *In vitro fertilization is associated with an increase in major birth defects*. Fertility & Sterility, 2005. **84**(5): p. 1308-15.
208. Veltman-Verhulst, S.M., et al., *Intra-uterine insemination for unexplained subfertility*. Cochrane Database Syst Rev, 2016. **2**: p. Cd001838.
209. Kallen, B., et al., *In vitro fertilization (IVF) in Sweden: infant outcome after different IVF fertilization methods*. Fertility & Sterility, 2005. **84**(3): p. 611-7.
210. Ezechi, O.C., et al., *Pregnancy, obstetric and neonatal outcome after assisted reproduction in Nigerians*. Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine, 2008. **21**(4): p. 261-6.
211. Chow, J.S., et al., *Frequency of a monozygotic pair in multiple gestations: relationship to mode of conception*. Journal of Ultrasound in Medicine, 2001. **20**(7): p. 757-60; quiz 761.
212. Schachter, M., et al., *Monozygotic twinning after assisted reproductive techniques: A phenomenon independent of micromanipulation*. Human Reproduction, 2001. **16**(6): p. 1264-1269.
213. Aston, K.I., C.M. Peterson, and D.T. Carrell, *Monozygotic twinning associated with assisted reproductive technologies: a review*. 2008. **136**(4): p. 377.

214. Pandian, Z., A. Gibreel, and S. Bhattacharya, *In vitro fertilisation for unexplained subfertility*. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2015(11).
215. Allersma, T., C. Farquhar, and A.E. Cantineau, *Natural cycle in vitro fertilisation (IVF) for subfertile couples*. Cochrane Database Syst Rev, 2013(8): p. Cd010550.
216. Cissen, M., et al., *Assisted reproductive technologies for male subfertility*. Cochrane Database Syst Rev, 2016. **2**: p. Cd000360.
217. Chaabane, S. and A. Berard, *Epidemiology of major congenital malformations with specific focus on teratogens*. Curr Drug Saf, 2013. **8**(2): p. 128-40.
218. Canada, H., *Congenital Anomalies in Canada: A Perinatal Health Report 2002*, H. Canada, Editor. 2002: Ottawa.
219. Altshuler, K., et al., *Critical Periods in Development*. 2003, The Office of Children's Health Protection (OCHP) at the U.S Environmental Protection Agency (EPA) U.S.
220. Moore, K.L. and T.V.M. Persaud, *Human birth defects*, in *Before we are Born: Essentials of Embryology and Birth Defect*. 2008, Saunders. ELSEVIER: Canada.
221. Parker, S.E., et al., *Updated national birth prevalence estimates for selected birth defects in the United States, 2004–2006*. Birth Defects Research. Part A: Clinical and Molecular Teratology, 2010. **88**(12): p. 1008-1016.
222. Temtamy, S.A., et al., *An epidemiological/genetic study of mental subnormality in Assiut Governorate, Egypt*. Clinical Genetics, 1994. **46**(5): p. 347-351.
223. Tomatir, A.G., et al., *Major congenital anomalies: a five-year retrospective regional study in Turkey*. Genet Mol Res, 2009. **8**(1): p. 19-27.
224. The International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research (ICBDSR). *The Annual Report 2014 of the ICBDSR with the data of 2012: The center of the International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research*. 2010. Available from: *The International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research (ICBDSR). The Annual Report 2010 of the ICBDSR with the data of 2008: The center of the International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research*. 2010. Available from: <http://www.icbdsr.org/filebank/documents/ar2005/Report2010.pdf>. 2014.
225. Zhu, H., S. Kartiko, and R. Finnell, *Importance of gene–environment interactions in the etiology of selected birth defects*. Clinical Genetics, 2009. **75**(5): p. 409-423.
226. Ujházy, E., et al., *Teratology - past, present and future*. Interdiscip Toxicol, 2012. **5**(4): p. 163-8.
227. EUROCAT, *EUROCAT Special Report: A Review of Environmental Risk Factors for Congenital Anomalies*. 2004, EUROCAT Central Registry: University of Ulster.
228. NRC, *Committee on Developmental Toxicology Board on Environmental Studies Toxicology National Research Council: Scientific Frontiers in Developmental Toxicology and Risk Assessment*. 2000: The National Academies Press.
229. Zarocostas, J., *Serious birth defects kill at least three million children a year*. BMJ, 2006. **332**(7536): p. 256.
230. Rasmussen, S.A., et al., *Guidelines for case classification for the national birth defects prevention study*. Birth Defects Research. Part A: Clinical and Molecular Teratology, 2003. **67**(3): p. 193-201.
231. Botto, L.D., et al., *Periconceptional Multivitamin Use and the Occurrence of Conotruncal Heart Defects: Results From a Population-based, Case-Control Study*. Pediatrics, 1996. **98**(5): p. 911-917.

232. Vogt, G., E. Puhó, and A.E. Czeizel, *Population-based case-control study of isolated congenital cataract*. Birth Defects Research. Part A: Clinical and Molecular Teratology, 2005. **73**(12): p. 997-1005.
233. Hollier, L.M., et al., *Maternal age and malformations in singleton births*. Obstet Gynecol, 2000. **96**(5 Pt 1): p. 701-6.
234. Croen, L.A. and G.M. Shaw, *Young maternal age and congenital malformations: a population-based study*. American Journal of Public Health, 1995. **85**(5): p. 710-713.
235. Loane, M., H. Dolk, and J.K. Morris, *Maternal age-specific risk of non-chromosomal anomalies*. Bjog, 2009. **116**(8): p. 1111-9.
236. Chen, X.K., et al., *Teenage pregnancy and congenital anomalies: which system is vulnerable?* Hum Reprod, 2007. **22**(6): p. 1730-5.
237. Fritz, R. and S. Jindal, *Reproductive aging and elective fertility preservation*. J Ovarian Res, 2018. **11**(1): p. 66.
238. Menken, J., J. Trussell, and U. Larsen, *Age and infertility*. Science, 1986. **233**(4771): p. 1389-94.
239. Centers for Disease Control and Prevention, A.S.f.R.M., Society for Assisted Reproductive Technology., *2015 Assisted Reproductive Technology National Summary Report*. 2017, US Dept of Health and Human Services: Atlanta (GA).
240. Brent, R.L., *Addressing environmentally caused human birth defects*. Pediatr Rev, 2001. **22**(5): p. 153-65.
241. Battino, D., et al., *Malformations in offspring of 305 epileptic women: a prospective study*. Acta Neurologica Scandinavica, 1992. **85**(3): p. 204-207.
242. Åberg, A., L. Westbom, and B. Källén, *Congenital malformations among infants whose mothers had gestational diabetes or preexisting diabetes*. Early Human Development, 2001. **61**(2): p. 85-95.
243. Macintosh, M.C., et al., *Perinatal mortality and congenital anomalies in babies of women with type 1 or type 2 diabetes in England, Wales, and Northern Ireland: population based study*. Bmj, 2006. **333**(7560): p. 177.
244. Kitzmiller, J.L., et al., *Preconception care for women with diabetes and prevention of major congenital malformations*. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol, 2010. **88**(10): p. 791-803.
245. Banhidly, F., et al., *Congenital abnormalities in the offspring of pregnant women with type 1, type 2 and gestational diabetes mellitus: a population-based case-control study*. Congenit Anom (Kyoto), 2010. **50**(2): p. 115-21.
246. Nielsen, G.L., et al., *Risk of specific congenital abnormalities in offspring of women with diabetes*. Diabet Med, 2005. **22**(6): p. 693-6.
247. Loffredo, C.A., P.D. Wilson, and C. Ferencz, *Maternal diabetes: an independent risk factor for major cardiovascular malformations with increased mortality of affected infants*. Teratology, 2001. **64**(2): p. 98-106.
248. Bateman, B.T., et al., *Chronic hypertension in pregnancy and the risk of congenital malformations: a cohort study*. Am J Obstet Gynecol, 2015. **212**(3): p. 337.e1-14.
249. van Gelder, M.M., et al., *Maternal hypertensive disorders, antihypertensive medication use, and the risk of birth defects: a case-control study*. Bjog, 2015. **122**(7): p. 1002-9.
250. Caton, A.R., et al., *Maternal hypertension, antihypertensive medication use, and the risk of severe hypospadias*. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol, 2008. **82**(1): p. 34-40.

251. Seely, E.W. and J. Ecker, *Chronic hypertension in pregnancy*. *Circulation*, 2014. **129**(11): p. 1254-61.
252. Sibai, B.M., *Chronic hypertension in pregnancy*. *Obstet Gynecol*, 2002. **100**(2): p. 369-77.
253. *Committee on Hypertension in Pregnancy. Hypertension in Pregnancy*. Washington, DC: American College of Obstetricians and Gynecologists. 2013.
254. Greene, M.F., *Spontaneous abortions and major malformations in women with diabetes mellitus*. *Semin Reprod Endocrinol*, 1999. **17**(2): p. 127-36.
255. Briggs, G., R. Freeman, and S. Yaffe, *Drugs in pregnancy and lactation: A Reference Guide to Fetal and Neonatal Risk*. 8e ed. 2008, Philadelphia: Wolters Kluwer Lippincott Williams and Wilkins.
256. Parisi, M.A., et al., *We don't know what we don't study: The case for research on medication effects in pregnancy*. *American Journal of Medical Genetics. Part C: Seminars in Medical Genetics*, 2011. **157**(3): p. 247-250.
257. Holmes, L.B., *Human teratogens: update 2010*. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*, 2011. **91**(1): p. 1-7.
258. Jenkins, K.J., et al., *Noninherited risk factors and congenital cardiovascular defects: current knowledge: a scientific statement from the American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the Young: endorsed by the American Academy of Pediatrics*. *Circulation*, 2007. **115**(23): p. 2995-3014.
259. Berard, A., et al., *The risk of major cardiac malformations associated with paroxetine use during the first trimester of pregnancy: a systematic review and meta-analysis*. *Br J Clin Pharmacol*, 2016. **81**(4): p. 589-604.
260. Berard, A., J.P. Zhao, and O. Sheehy, *Antidepressant use during pregnancy and the risk of major congenital malformations in a cohort of depressed pregnant women: an updated analysis of the Quebec Pregnancy Cohort*. *BMJ Open*, 2017. **7**(1): p. e013372.
261. Murphy, V.E., et al., *The risk of congenital malformations, perinatal mortality and neonatal hospitalisation among pregnant women with asthma: a systematic review and meta-analysis*. *Bjog*, 2013. **120**(7): p. 812-22.
262. Murphy, V.E. and M. Schatz, *Asthma in pregnancy: a hit for two*. *Eur Respir Rev*, 2014. **23**(131): p. 64-8.
263. Blais, L., et al., *Effect of maternal asthma on the risk of specific congenital malformations: A population-based cohort study*. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*, 2010. **88**(4): p. 216-22.
264. Blais, L., et al., *Asthma exacerbations during the first trimester of pregnancy and congenital malformations: revisiting the association in a large representative cohort*. *Thorax*, 2015. **70**(7): p. 647-52.
265. Brent, R.L. and D.A. Beckman, *Environmental teratogens*. *Bull N Y Acad Med*, 1990. **66**(2): p. 123-63.
266. Stegmann, B.J. and J.C. Carey, *TORCH Infections. Toxoplasmosis, Other (syphilis, varicella-zoster, parvovirus B19), Rubella, Cytomegalovirus (CMV), and Herpes infections*. *Curr Womens Health Rep*, 2002. **2**(4): p. 253-8.
267. Franca, C.M. and L.R. Mugayar, *Intrauterine infections: a literature review*. *Spec Care Dentist*, 2004. **24**(5): p. 250-3.
268. Bale, J.F., Jr., *Congenital infections*. *Neurol Clin*, 2002. **20**(4): p. 1039-60, vii.

269. Polifka, J.E. and J.M. Friedman, *Clinical teratology: identifying teratogenic risks in humans*. Clin Genet, 1999. **56**(6): p. 409-20.
270. Drosten, C., *Zika virus and congenital malformations in perspective*. Euro Surveill, 2016. **21**(13).
271. Ladhani, S.N., et al., *Outbreak of Zika virus disease in the Americas and the association with microcephaly, congenital malformations and Guillain–Barré syndrome*. Archives of Disease in Childhood, 2016. **101**(7): p. 600-602.
272. Moron, A.F., et al., *Microcephaly associated with maternal Zika virus infection*. Bjog, 2016. **123**(8): p. 1265-1269.
273. Rodrigues, L.C., *Microcephaly and Zika virus infection*. The Lancet, 2016. **387**(10033): p. 2070-2072.
274. Tan, C.H., et al., *Alcohol use and binge drinking among women of childbearing age - United States, 2011-2013*. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2015. **64**(37): p. 1042-6.
275. O'Connor, M.J. and e.d. topic, *Fetal alcohol spectrum disorders - Synthesis.*, in *Encyclopedia on Early Childhood Development [online]*, B.M. Tremblay RE, Peters RDeV, Editor. 2011:i-iv, Centre of Excellence for Early Childhood Development and Strategic Knowledge Cluster on Early Child Development: Montreal, Quebec.
276. Harris, B.S., et al., *Risk Factors for Birth Defects*. Obstet Gynecol Surv, 2017. **72**(2): p. 123-135.
277. Rosett, H.L., et al., *Therapy of heavy drinking during pregnancy*. Obstet Gynecol, 1978. **51**(1): p. 41-6.
278. Steinberger, E.K., C. Ferencz, and C.A. Loffredo, *Infants with single ventricle: A population-based epidemiological study*. Teratology, 2002. **65**(3): p. 106-115.
279. Williams, L.J., A. Correa, and S. Rasmussen, *Maternal lifestyle factors and risk for ventricular septal defects*. Birth Defects Research. Part A: Clinical and Molecular Teratology, 2004. **70**(2): p. 59-64.
280. Mateja, W.A., et al., *The association between maternal alcohol use and smoking in early pregnancy and congenital cardiac defects*. J Womens Health (Larchmt), 2012. **21**(1): p. 26-34.
281. O'Leary, C.M., et al., *Prenatal Alcohol Exposure and Risk of Birth Defects*. Pediatrics, 2010. **126**(4): p. e843-e850.
282. Curtin, S.C. and T.J. Matthews, *Smoking Prevalence and Cessation Before and During Pregnancy: Data From the Birth Certificate, 2014*. Natl Vital Stat Rep, 2016. **65**(1): p. 1-14.
283. Little, J., A. Cardy, and R.G. Munger, *Tobacco smoking and oral clefts: a meta-analysis*. Bull World Health Organ, 2004. **82**(3): p. 213-8.
284. Hackshaw, A., C. Rodeck, and S. Boniface, *Maternal smoking in pregnancy and birth defects: a systematic review based on 173 687 malformed cases and 11.7 million controls*. Hum Reprod Update, 2011. **17**(5): p. 589-604.
285. Bille, C., et al., *Oral clefts and life style factors — A case-cohort study based on prospective Danish data*. European Journal of Epidemiology, 2007. **22**(3): p. 173.
286. Honein, M.A., et al., *Maternal smoking and environmental tobacco smoke exposure and the risk of orofacial clefts*. Epidemiology, 2007. **18**(2): p. 226-33.
287. Hoyt, A.T., et al., *Associations between maternal periconceptional exposure to secondhand tobacco smoke and major birth defects*. American Journal of Obstetrics and Gynecology, 2016. **215**(5): p. 613.e1-613.e11.



288. Meyer, K.A., et al., *Smoking and the risk of oral clefts: exploring the impact of study designs*. *Epidemiology*, 2004. **15**(6): p. 671-8.
289. Agarwal, A., K. Makker, and R. Sharma, *Clinical relevance of oxidative stress in male factor infertility: an update*. *Am J Reprod Immunol*, 2008. **59**.
290. *Migraine.com*. 2018 [cited 2018 October 19]; Available from: <https://migraine.com/migraine-treatment/natural-remedies/caffeine/>.
291. Peck, J.D., A. Leviton, and L.D. Cowan, *A review of the epidemiologic evidence concerning the reproductive health effects of caffeine consumption: A 2000–2009 update*. *Food and Chemical Toxicology*, 2010. **48**(10): p. 2549-2576.
292. Mongraw-Chaffin, M.L., et al., *Maternal Smoking, Alcohol Consumption, and Caffeine Consumption during Pregnancy in Relation to a Son's Risk of Persistent Cryptorchidism: A Prospective Study in the Child Health and Development Studies Cohort, 1959–1967*. *American Journal of Epidemiology*, 2008. **167**(3): p. 257-261.
293. Chen, L., et al., *Maternal caffeine consumption and risk of congenital limb deficiencies*. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*, 2012. **94**(12): p. 1033-43.
294. Miller, E.A., et al., *Maternal exposure to tobacco smoke, alcohol and caffeine, and risk of anorectal atresia: National Birth Defects Prevention Study 1997–2003*. *Paediatric and Perinatal Epidemiology*, 2009. **23**(1): p. 9-17.
295. Stothard, K.J., et al., *Maternal overweight and obesity and the risk of congenital anomalies: A systematic review and meta-analysis*. *JAMA*, 2009. **301**(6): p. 636-650.
296. Castro, L.C. and R.L. Avina, *Maternal obesity and pregnancy outcomes*. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 2002. **14**(6): p. 601-6.
297. Rasmussen, S.A., et al., *Maternal obesity and risk of neural tube defects: a metaanalysis*. *Am J Obstet Gynecol*, 2008. **198**(6): p. 611-9.
298. Scialli, A.R., *Teratology Public Affairs Committee position paper: maternal obesity and pregnancy*. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*, 2006. **76**(2): p. 73-7.
299. Cai, G.J., et al., *Association between maternal body mass index and congenital heart defects in offspring: a systematic review*. *Am J Obstet Gynecol*, 2014. **211**(2): p. 91-117.
300. Cordier, S., et al., *Congenital Malformations and Maternal Occupational Exposure to Glycol Ethers*. *Epidemiology*, 1997. **8**(4): p. 355-363.
301. Fisher, B.M.D.P., N.C.M. Rose, and J.C.M.M. Carey, *Principles and Practice of Teratology for the Obstetrician*. *Clinical Obstetrics & Gynecology*, 2008. **51**(1): p. 106-118.
302. Khattak, S., et al., *Pregnancy Outcome Following Gestational Exposure to Organic Solvents*. *Journal of the American Medical Association*, 1999. **281**(12): p. 1106-1109.
303. McMartin, K.I., et al., *Pregnancy outcome following maternal organic solvent exposure: A meta-analysis of epidemiologic studies*. *American Journal of Industrial Medicine*, 1998. **34**(3): p. 288-292.
304. Filkins, K., *Pesticides*, in *Reproductive Hazards of the Workplace*; Frazier LM, Hage ML, eds. 1998, John Wiley & Sons: New York. p. 192-256.
305. Kristensen, P., et al., *Birth Defects among Offspring of Norwegian Farmers, 1967-1991*. *Epidemiology*, 1997. **8**(5): p. 537-544.
306. Correa, A., et al., *White-Black differences in cardiovascular malformations in infancy and socioeconomic factors*. *The Baltimore-Washington Infant Study Group*. Vol. 134. 1991. 393-402.

307. Fixler, D.E., et al., *Ethnicity and socioeconomic status: Impact on the diagnosis of congenital heart disease*. Journal of the American College of Cardiology, 1993. **21**(7): p. 1722-1726.
308. Egbe, A.C., *Birth defects in the newborn population: race and ethnicity*. Pediatr Neonatol, 2015. **56**(3): p. 183-8.
309. Yu, D., et al., *Maternal Socioeconomic Status and the Risk of Congenital Heart Defects in Offspring: A Meta-Analysis of 33 Studies*. PLOS ONE, 2014. **9**(10): p. e111056.
310. Glinianaia, S.V., P.W.G. Tennant, and J. Rankin, *Risk estimates of recurrent congenital anomalies in the UK: a population-based register study*. BMC Medicine, 2017. **15**(1): p. 20.
311. Sheridan, E., et al., *Risk factors for congenital anomaly in a multiethnic birth cohort: an analysis of the Born in Bradford study*. Lancet, 2013. **382**(9901): p. 1350-9.
312. Harlap, S., et al., *Consanguinity and birth defects in the jerusalem perinatal study cohort*. Hum Hered, 2008. **66**(3): p. 180-9.
313. Zlotogora, J. and S.A. Shalev, *The consequences of consanguinity on the rates of malformations and major medical conditions at birth and in early childhood in inbred populations*. Am J Med Genet A, 2010. **152a**(8): p. 2023-8.
314. Sokal, R., L.J. Tata, and K.M. Fleming, *Sex prevalence of major congenital anomalies in the United Kingdom: a national population-based study and international comparison meta-analysis*. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol, 2014. **100**(2): p. 79-91.
315. Tennant, P.W., et al., *Sex differences in the prevalence of congenital anomalies: a population-based study*. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol, 2011. **91**(10): p. 894-901.
316. Källén, B., et al., *International study of sex ratio and twinning of neural tube defects*. Teratology, 1994. **50**(5): p. 322-31.
317. Langlois, P.H., et al., *Urban versus rural residence and occurrence of septal heart defects in Texas*. Birth defects research. Part A, Clinical and molecular teratology, 2009. **85**(9): p. 764-772.
318. Messer, L.C., et al., *Urban-Rural Residence and the Occurrence of Cleft Lip and Cleft Palate in Texas, 1999-2003*. Annals of Epidemiology, 2010. **20**(1): p. 32-39.
319. Luben, T.J., et al., *Urban-rural residence and the occurrence of neural tube defects in Texas, 1999-2003*. Health & Place, 2009. **15**(3): p. 863-869.
320. Carmichael, S.L., et al., *Socio-economic status and risk of conotruncal heart defects and orofacial clefts*. Paediatric and Perinatal Epidemiology, 2003. **17**(3): p. 264-271.
321. Wasserman, C.R., et al., *Socioeconomic status, neighborhood social conditions, and neural tube defects*. American Journal of Public Health, 1998. **88**(11): p. 1674-1680.
322. Farley, T.F., S.J. Hambidge, and M.F. Daley, *Association of low maternal education with neural tube defects in Colorado, 1989-1998*. Public Health, 2002. **116**(2): p. 89-94.
323. Canfield, M.A., et al., *Hispanic origin and neural tube defects in Houston/Harris County, Texas. II. Risk factors*. Am J Epidemiol, 1996. **143**(1): p. 12-24.
324. Olesen, C., et al., *Association between social position and congenital anomalies: a population-based study among 19,874 Danish women*. Scand J Public Health, 2009. **37**(3): p. 246-51.

325. Mitchell, A.A., et al., *Medication use during pregnancy, with particular focus on prescription drugs: 1976-2008*. American Journal of Obstetrics and Gynecology, 2011. **205**(1): p. 51.e1-51.e8.
326. Daw, J.R., et al., *Prescription drug use in pregnancy: a retrospective, population-based study in British Columbia, Canada (2001-2006)*. Clin Ther, 2012. **34**(1): p. 239-249.e2.
327. Wilson, J.G. and C.F. Fraser, *Handbook of teratology : General Principales and Etiology*. General Principales and Etiology . Vol. 1. 1977, New York: Plenum Press. 476.
328. van Gelder, M.M., et al., *Teratogenic mechanisms of medical drugs*. Hum Reprod Update, 2010. **16**(4): p. 378-94.
329. Adam, M.P., J.E. Polifka, and J.M. Friedman, *Evolving knowledge of the teratogenicity of medications in human pregnancy*. American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics, 2011. **157**(3): p. 175-182.
330. van Gelder, M.M., et al., *Drugs associated with teratogenic mechanisms. Part I: dispensing rates among pregnant women in the Netherlands, 1998-2009*. Hum Reprod, 2014. **29**(1): p. 161-7.
331. Thorpe, P.G., et al., *Medications in the first trimester of pregnancy: most common exposures and critical gaps in understanding fetal risk*. Pharmacoepidemiol Drug Saf, 2013. **22**(9): p. 1013-8.
332. (FDA), F.a.D.A., *Drugs in Pregnancy and Lactation: Improved Benefit-Risk Information*. 2015.
333. Webster, W.S. and J.A. Freeman, *Prescription drugs and pregnancy*. Expert Opin Pharmacother, 2003. **4**(6): p. 949-61.
334. Koren, G., A. Pastuszak, and S. Ito, *Drugs in pregnancy*. N Engl J Med, 1998. **338**(16): p. 1128-37.
335. Malm, H., et al., *Prescription of hazardous drugs during pregnancy*. Drug Saf, 2004. **27**(12): p. 899-908.
336. Basso, O. and D.D. Baird, *Infertility and preterm delivery, birthweight, and Caesarean section: a study within the Danish National Birth Cohort*. Human Reproduction, 2003. **18**(11): p. 2478-2484.
337. Neggers, Y. and R.L. Goldenberg, *Some thoughts on body mass index, micronutrient intakes and pregnancy outcome*. J Nutr, 2003. **133**(5 Suppl 2): p. 1737s-1740s.
338. Moskovtsev, S.I., J. Willis, and J.B. Mullen, *Age-related decline in sperm deoxyribonucleic acid integrity in patients evaluated for male infertility*. Fertil Steril, 2006. **85**.
339. Bates, G.W., *Body weight control practice as a cause of infertility*. Clin Obstet Gynecol, 1985. **28**(3): p. 632-44.
340. Dada, R., et al., *Epigenetics and its role in male infertility*. J Assist Reprod Genet, 2012. **29**.
341. Draper, E.S., et al., *Assessment of separate contributions to perinatal mortality of infertility history and treatment: a case-control analysis*. Lancet, 1999. **353**(9166): p. 1746-9.
342. Thomson, F., et al., *Obstetric outcome in women with subfertility*. Bjog, 2005. **112**(5): p. 632-7.

343. Helmerhorst, F.M., et al., *Perinatal outcome of singletons and twins after assisted conception: a systematic review of controlled studies*. *Bmj*, 2004. **328**(7434): p. 261.
344. Buckett, W., et al., *Intracytoplasmic sperm injection. Karyotyping should be done before treatment*. *Bmj*, 1996. **313**(7068): p. 1334.
345. Buckett, W.M. and S.L. Tan, *Congenital abnormalities in children born after assisted reproductive techniques: how much is associated with the presence of infertility and how much with its treatment?* *Fertil Steril*, 2005. **84**.
346. Seggers, J., et al., *Congenital anomalies in offspring of subfertile couples: a registry-based study in the northern Netherlands*. *Fertility and Sterility*, 2015. **103**(4): p. 1001-1010.e3.
347. Mavrogenis, S., et al., *Possible association of maternal factors with the higher risk of isolated true undescended testis: A population-based case-control study*. *Congenital Anomalies*, 2014. **54**(3): p. 178-183.
348. Zhu, J.L., et al., *Infertility, infertility treatment, and congenital malformations: Danish national birth cohort. [Reprint in Ugeskr Laeger. 2007 Mar 5;169(10):918-20; PMID: 17359737]*. *BMJ*, 2006. **333**(7570): p. 679.
349. Davies, M.J., et al., *Reproductive technologies and the risk of birth defects*. *New England Journal of Medicine*, 2012. **366**(19): p. 1803-13.
350. Qin, J.B., et al., *Worldwide prevalence of adverse pregnancy outcomes among singleton pregnancies after in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection: a systematic review and meta-analysis*. *Arch Gynecol Obstet*, 2017. **295**(2): p. 285-301.
351. Liang, Y., et al., *Which type of congenital malformations is significantly increased in singleton pregnancies following after in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection: a systematic review and meta-analysis*. *Oncotarget*, 2018. **9**(3): p. 4267-4278.
352. Luke, B., *Pregnancy and birth outcomes in couples with infertility with and without assisted reproductive technology: with an emphasis on US population-based studies*. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2017. **217**(3): p. 270-281.
353. Liberman, R.F., et al., *Assisted Reproductive Technology and Birth Defects: Effects of Subfertility and Multiple Births*. *Birth Defects Res*, 2017. **109**(14): p. 1144-1153.
354. Okun, N. and S. Sierra, *Pregnancy outcomes after assisted human reproduction*. *J Obstet Gynaecol Can*, 2014. **36**(1): p. 64-83.
355. Farhi, J. and B. Fisch, *Risk of major congenital malformations associated with infertility and its treatment by extent of iatrogenic intervention*. *Pediatr Endocrinol Rev*, 2007. **4**(4): p. 352-7.
356. Declercq, E.R., et al., *Identifying women with indicators of subfertility in a statewide population database: operationalizing the missing link in assisted reproductive technology research*. *Fertility and Sterility*, 2014. **101**(2): p. 463-471.
357. Bhattacharya, S., et al., *Clomifene citrate or unstimulated intrauterine insemination compared with expectant management for unexplained infertility: pragmatic randomised controlled trial*. *BMJ*, 2008. **337**.
358. Li, S.-J., et al., *Increased risk of birth defects among children from multiple births*. *Birth Defects Research. Part A: Clinical and Molecular Teratology*, 2003. **67**(10): p. 879-885.
359. Topp, M., et al., *Multiple birth and cerebral palsy in Europe: a multicenter study*. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2004. **83**(6): p. 548-53.

360. Glinianaia, S.V., J. Rankin, and C. Wright, *Congenital anomalies in twins: a register-based study*. Hum Reprod, 2008. **23**.
361. Bahtiyar, M.O., et al., *Prevalence of congenital heart defects in monozygotic/diamniotic twin gestations: a systematic literature review*. J Ultrasound Med, 2007. **26**(11): p. 1491-8.
362. Weber, M.A. and N.J. Sebire, *Genetics and developmental pathology of twinning*. Semin Fetal Neonatal Med, 2010. **15**.
363. Weller, A., et al., *The fetal safety of clomiphene citrate: a population-based retrospective cohort study*. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology, 2017. **124**(11): p. 1664-1670.
364. Shaw, G.M., E.J. Lammer, and E.M. Velie, *Ovulation induction by clomiphene and neural tube defects*. Reproductive Toxicology, 1995. **9**(4): p. 399-400.
365. Reefhuis, J., et al., *Fertility treatments and craniosynostosis: California, Georgia, and Iowa, 1993-1997*. Pediatrics, 2003. **111**(5 Part 2): p. 1163-6.
366. Reefhuis, J., et al., *Use of clomiphene citrate and birth defects, National Birth Defects Prevention Study, 1997-2005*. Hum Reprod, 2011. **26**(2): p. 451-7.
367. Mills, J.L., et al., *Risk of neural tube defects in relation to maternal fertility and fertility drug use*. Lancet, 1990. **336**(8707): p. 103-4.
368. Medveczky, E., E. Puho, and E.A. Czeizel, *The use of drugs in mothers of offspring with neural-tube defects*. Pharmacoepidemiology and Drug Safety, 2004. **13**(7): p. 443-455.
369. Gutarra-Vilchez, R., et al., *Birth defects in medically assisted reproduction pregnancies in the city of Barcelona*. Prenat Diagn, 2014. **34**(4): p. 327-34.
370. Benedum, C.M., et al., *Association of Clomiphene and Assisted Reproductive Technologies With the Risk of Neural Tube Defects*. American Journal of Epidemiology, 2016. **183**(11): p. 977-987.
371. Bánhidly, F., N. Ács, and A.E. Czeizel, *Ovarian cysts, clomiphene therapy, and the risk of neural tube defects*. International Journal of Gynecology & Obstetrics, 2008. **100**(1): p. 86-88.
372. Sagot, P., et al., *Similarly increased congenital anomaly rates after intrauterine insemination and IVF technologies: a retrospective cohort study*. Human Reproduction, 2012. **27**(3): p. 902-909.
373. Boulet, S.L., et al., *Assisted reproductive technology and birth defects among liveborn infants in florida, massachusetts, and michigan, 2000-2010*. JAMA Pediatrics, 2016. **170**(6): p. e154934.
374. Heisey, A.S., et al., *Surveillance of congenital malformations in infants conceived through assisted reproductive technology or other fertility treatments*. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol, 2015. **103**(2): p. 119-26.
375. Katalinic, A., et al., *Pregnancy course and outcome after intracytoplasmic sperm injection: a controlled, prospective cohort study*. Fertility & Sterility, 2004. **81**(6): p. 1604-16.
376. Kelley-Quon, L.I., et al., *Congenital malformations associated with assisted reproductive technology: A California statewide analysis*. Journal of Pediatric Surgery, 2013. **48**(6): p. 1218-1224.
377. Klemetti, R., et al., *Children born after assisted fertilization have an increased rate of major congenital anomalies*. Fertility & Sterility, 2005. **84**(5): p. 1300-7.

378. Moses, X.J., et al., *Congenital anomalies identified at birth among infants born following assisted reproductive technology in Colorado*. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol, 2014. **100**(2): p. 92-9.
379. Mozafari Kermani, R., et al., *Congenital Malformations in Singleton Infants Conceived by Assisted Reproductive Technologies and Singleton Infants by Natural Conception in Tehran, Iran*. Int J Fertil Steril, 2018. **11**(4): p. 304-308.
380. Pinborg, A., et al., *Infant outcome of 957 singletons born after frozen embryo replacement: The Danish National Cohort Study 1995&#x2013;2006*. Fertility and Sterility, 2010. **94**(4): p. 1320-1327.
381. Shamshirsaz, A.A., et al., *Cyanotic congenital heart disease following fertility treatments in the United States from 2011 to 2014*. Heart, 2017.
382. Wen, S.W., et al., *A comprehensive assessment of outcomes in pregnancies conceived by in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection*. European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology, 2010. **150**(2): p. 160-165.
383. Arendt, L.H., et al., *Parental subfertility and hypospadias and cryptorchidism in boys: results from two Danish birth cohorts*. Fertil Steril, 2018. **110**(5): p. 826-832.
384. Henningsen, A.-K.A., et al., *Trends over time in congenital malformations in live-born children conceived after assisted reproductive technology*. Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica, 2018. **97**(7): p. 816-823.
385. Reefhuis, J., et al., *Assisted reproductive technology and major structural birth defects in the United States*. Human Reproduction, 2009. **24**(2): p. 360-6.
386. Giorgione, V., et al., *Congenital heart defects in IVF/ICSI pregnancy: systematic review and meta-analysis*. Ultrasound in Obstetrics & Gynecology, 2018. **51**(1): p. 33-42.
387. Qin, J., et al., *Pregnancy-related complications and adverse pregnancy outcomes in multiple pregnancies resulting from assisted reproductive technology: a meta-analysis of cohort studies*. Fertility and Sterility, 2015. **103**(6): p. 1492-1508.e7.
388. Hoorsan, H., et al., *Congenital Malformations in Infants of Mothers Undergoing Assisted Reproductive Technologies: A Systematic Review and Meta-analysis Study*. J Prev Med Public Health, 2017. **50**(6): p. 347-360.
389. Wen, J., et al., *Birth defects in children conceived by in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection: a meta-analysis*. Fertility and Sterility, 2012. **97**(6): p. 1331-1337.e4.
390. Blais, L., et al., *Validity of congenital malformation diagnostic codes recorded in Quebec's administrative databases*. Pharmacoepidemiol Drug Saf, 2013. **22**(8): p. 881-9.
391. Azoulay, L., et al., *Isotretinoin and the risk of depression in patients with acne vulgaris: a case-crossover study*. J Clin Psychiatry, 2008. **69**(4): p. 526-32.
392. Azoulay, L., D. Oraichi, and A. Berard, *Isotretinoin therapy and the incidence of acne relapse: a nested case-control study*. Br J Dermatol, 2007. **157**(6): p. 1240-8.
393. Berard, A., et al., *Isotretinoin, pregnancies, abortions and birth defects: a population-based perspective*. Br J Clin Pharmacol, 2007. **63**(2): p. 196-205.
394. Berard, A., et al., *Isotretinoin and the risk of cardiovascular, cerebrovascular and thromboembolic disorders*. Dermatology, 2011. **223**(1): p. 45-51.
395. Berard, A. and O. Sheehy, *The Quebec Pregnancy Cohort--prevalence of medication use during gestation and pregnancy outcomes*. PLoS One, 2014. **9**(4): p. e93870.

396. Berard, A., et al., *Intranasal triamcinolone use during pregnancy and the risk of adverse pregnancy outcomes*. J Allergy Clin Immunol, 2016.
397. Berard, A., J.P. Zhao, and O. Sheehy, *Sertraline use during pregnancy and the risk of major malformations*. Am J Obstet Gynecol, 2015. **212**(6): p. 795.e1-795.e12.
398. Boukhris, T., et al., *Antidepressant Use During Pregnancy and the Risk of Autism Spectrum Disorder in Children*. JAMA Pediatr, 2016. **170**(2): p. 117-24.
399. De Vera, M.A. and A. Berard, *Antidepressant use during pregnancy and the risk of pregnancy-induced hypertension*. Br J Clin Pharmacol, 2012. **74**(2): p. 362-9.
400. Moussally, K. and A. Berard, *Exposure to specific herbal products during pregnancy and the risk of low birth weight*. Altern Ther Health Med, 2012. **18**(2): p. 36-43.
401. Moussally, K. and A. Berard, *Exposure to herbal products during pregnancy and the risk of preterm birth*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2010. **150**(1): p. 107-8.
402. Nakhai-Pour, H.R., E. Rey, and A. Berard, *Antihypertensive medication use during pregnancy and the risk of major congenital malformations or small-for-gestational-age newborns*. Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol, 2010. **89**(2): p. 147-54.
403. Ofori, B., E. Rey, and A. Berard, *Risk of congenital anomalies in pregnant users of statin drugs*. Br J Clin Pharmacol, 2007. **64**(4): p. 496-509.
404. Ramos, E., M. St-Andre, and A. Berard, *Association between antidepressant use during pregnancy and infants born small for gestational age*. Can J Psychiatry, 2010. **55**(10): p. 643-52.
405. Ramos, E., et al., *Duration of antidepressant use during pregnancy and risk of major congenital malformations*. Br J Psychiatry, 2008. **192**(5): p. 344-50.
406. Santos, F., et al., *Use of anti-infective drugs during pregnancy and the risk of preterm birth*. Int J Antimicrob Agents, 2012. **39**(2): p. 177-8.
407. Santos, F., et al., *Exposure to anti-infective drugs during pregnancy and the risk of small-for-gestational-age newborns: a case-control study*. Bjog, 2011. **118**(11): p. 1374-82.
408. Blais, L., et al., *High doses of inhaled corticosteroids during the first trimester of pregnancy and congenital malformations*. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2009. **124**(6): p. 1229-1234.e4.
409. Blais, L., et al., *Relationship between changes in inhaled corticosteroid use and markers of uncontrolled asthma during pregnancy*. Pharmacotherapy, 2012. **32**(3): p. 202-9.
410. Cossette, B., et al., *Relative perinatal safety of salmeterol vs formoterol and fluticasone vs budesonide use during pregnancy*. Ann Allergy Asthma Immunol, 2014. **112**(5): p. 459-64.
411. Cossette, B., et al., *Impact of maternal use of asthma-controller therapy on perinatal outcomes*. Thorax, 2013. **68**(8): p. 724-30.
412. Firoozi, F., et al., *Impact of maternal asthma on perinatal outcomes: a two-stage sampling cohort study*. European Journal of Epidemiology, 2012. **27**(3): p. 205-214.
413. Firoozi, F., et al., *Effect of maternal moderate to severe asthma on perinatal outcomes*. Respir Med, 2010. **104**(9): p. 1278-87.
414. *Check for pregnancy before prescribing clomifene*. Prescrire International, 1999. **8**(41): p. 83.
415. Eltonsy, S., et al., *Risk of congenital malformations for asthmatic pregnant women using a long-acting beta(2)-agonist and inhaled corticosteroid combination versus*

- higher-dose inhaled corticosteroid monotherapy.* J Allergy Clin Immunol, 2015. **135**(1): p. 123-30.
416. Eltonsy, S., A. Forget, and L. Blais, *Beta2-agonists use during pregnancy and the risk of congenital malformations.* Birth Defects Res A Clin Mol Teratol, 2011. **91**(11): p. 937-47.
417. Roy, L., et al., *Adherence to antihypertensive agents improves risk reduction of end-stage renal disease.* Kidney Int, 2013. **84**(3): p. 570-7.
418. Suissa, S., et al., *Inhaled corticosteroids in COPD and the risk of serious pneumonia.* Thorax, 2013. **68**(11): p. 1029-36.
419. Durand, M., et al., *Risk of spontaneous intracranial hemorrhage in HIV-infected individuals: a population-based cohort study.* J Stroke Cerebrovasc Dis, 2013. **22**(7): p. e34-41.
420. Durand, M., et al., *Association between HIV infection, antiretroviral therapy, and risk of acute myocardial infarction: a cohort and nested case-control study using Quebec's public health insurance database.* J Acquir Immune Defic Syndr, 2011. **57**(3): p. 245-53.
421. Québec, R.d.l.a.m.d. and R.a.d.g. 2012-13, *Rapport annuel de gestion 2014-15.* 2015.
422. Berard, A. and A. Lacasse, *Validity of perinatal pharmacoepidemiologic studies using data from the RAMQ administrative database.* Can J Clin Pharmacol, 2009. **16**(2): p. e360-9.
423. Québec, R.d.l.a.m.d. *Régie de l'assurance maladie du Québec: Données et statistiques.* 2016 [cited 2016 8 juin]; Available from: <http://www.ramq.gouv.qc.ca/fr/donnees-statistiques/Pages/donnees-statistiques.aspx>.
424. Régie de l'assurance maladie du Québec., *Liste des médicaments. Dernière mise à jour le 6 juillet 2011.* 2011.
425. Kulaga, S. and A. Berard, *Congenital malformations: agreement between diagnostic codes in an administrative database and mothers' reports.* J Obstet Gynaecol Can, 2010. **32**(6): p. 549-54.
426. Québec, R.d.l.a.m.d. *Données et statistiques: Banque de données ministérielles MED-ÉCHO.* Données sur demande [cited 2016 10 Juin ]; Available from: <http://www.ramq.gouv.qc.ca/fr/donnees-statistiques/sur-demande/donnees-msss/Pages/med-echo.aspx>.
427. L'Institut de la statistique du Québec. *Loi sur l'Institut de la statistique du Québec.* [cited 2016 17 Juin]; Available from: <http://www.stat.gouv.qc.ca/institut/index.html>.
428. Vilain, A., et al., *Agreement between administrative databases and medical charts for pregnancy-related variables among asthmatic women.* Pharmacoepidemiol Drug Saf, 2008. **17**(4): p. 345-53.
429. Assisted, Reproduction, and Center. *Infertility: Questions and Answers.* 2014 [cited 2014 May ]; Assited reproduction center's web site]. Available from: [https://www.chu-sainte-justine.org/cliniques/page.aspx?Id\\_Page=10006789&item=97000](https://www.chu-sainte-justine.org/cliniques/page.aspx?Id_Page=10006789&item=97000).
430. Marie-Hélène Lussier et Kianoush Dehghani., *Fécondité.* Fiche extraite du Bureau virtuel de l'IPCDC.
431. Institut national de santé publique du Québec et ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec en collaboration avec l'Institut de la statistique du Québec, *Portrait de santé du Québec et de ses régions 2006 : les analyses – Deuxième rapport national sur l'état de santé de la population du Québec, gouvernement du Québec.* p. 131.



432. Hennessy, S., et al., *Factors influencing the optimal control-to-case ratio in matched case-control studies*. Am J Epidemiol, 1999. **149**(2): p. 195-7.
433. Dean AG, S.K., Soe MM. OpenEpi: Open Source Epidemiologic Statistics for Public Health, Version. [www.OpenEpi.com](http://www.OpenEpi.com), updated 2013/04/06, accessed 2020/05/27., *OpenEpi: Open Source Epidemiologic Statistics for Public Health, Version 3*. 2013.
434. Chaabane, S., et al., *Association between ovarian stimulators with or without intrauterine insemination, and assisted reproductive technologies on multiple births*. Am J Obstet Gynecol, 2015. **213**(4): p. 511.e1-511.e14.
435. Chauvet, G., J.C. Deville, and D. Haziza, *On balanced random imputation in surveys*. Biometrika, 2011. **98**: p. 459-471.
436. *Public Health Agency of Canada. Congenital Anomalies in Canada 2013 : A Perinatal Health Surveillance Report*. 2013.: Ottawa.
437. Chaabane, S., et al., *Ovarian Stimulators, Intrauterine Insemination, and Assisted Reproductive Technologies Use and the Risk of Major Congenital Malformations—The AtRISK Study*. Birth Defects Research Part B: Developmental and Reproductive Toxicology, 2016. **107**(3): p. 136-147.
438. Liberati, A., et al., *The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration*. BMJ : British Medical Journal, 2009. **339**: p. b2700.
439. Higgins, J.P.T., et al., *The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials*. BMJ, 2011. **343**.
440. Savović, J., et al., *Influence of Reported Study Design Characteristics on Intervention Effect Estimates From Randomized, Controlled Trials*. Annals of Internal Medicine, 2012. **157**(6): p. 429-438.
441. Dwan, K., et al., *Systematic Review of the Empirical Evidence of Study Publication Bias and Outcome Reporting Bias*. PLoS ONE, 2008. **3**(8): p. e3081.
442. Kirkham, J.J., et al., *The impact of outcome reporting bias in randomised controlled trials on a cohort of systematic reviews*. BMJ, 2010. **340**.
443. Wells GA, et al. *The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality if nonrandomized studies in meta-analyses*. 2010; Available from: [http://www.ohri.ca/programs/clinical\\_epidemiology/oxford.asp](http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp).
444. Viera, A.J., *Odds ratios and risk ratios: what's the difference and why does it matter?* South Med J, 2008. **101**(7): p. 730-4.
445. Lalanne, C. and M. Mesbah, *2 - Measures of Association, Comparisons of Means and Proportions for Two Samples or More*, in *Biostatistics and Computer-Based Analysis of Health Data Using Stata*, C. Lalanne and M. Mesbah, Editors. 2016, Elsevier. p. 25-57.
446. Deeks, J.J., J.P.T. Higgins, and D.G. Altman, *Analysing Data and Undertaking Meta-Analyses*, in *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. 2008, John Wiley & Sons, Ltd. p. 243-296.
447. Borenstein, M., et al., *A basic introduction to fixed-effect and random-effects models for meta-analysis*. Research Synthesis Methods, 2010. **1**(2): p. 97-111.
448. Bax, L., et al., *More Than Numbers: The Power of Graphs in Meta-Analysis*. American Journal of Epidemiology, 2009. **169**(2): p. 249-255.

449. Sterne, J.A.C., M. Egger, and D. Moher, *Addressing Reporting Biases*, in *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. 2008, John Wiley & Sons, Ltd. p. 297-333.
450. Chandra, A., C.E. Copen, and E.H. Stephen, *Infertility and impaired fecundity in the United States, 1982-2010: data from the National Survey of Family Growth*. Natl Health Stat Report, 2013(67): p. 1-18, 1 p following 19.
451. Barrington, K.J. and A. Janvier, *The paediatric consequences of Assisted Reproductive Technologies, with special emphasis on multiple pregnancies*. Acta Paediatrica, 2013. **102**(4): p. 340-348.
452. McClamrock, H.D., H.W. Jones, Jr., and E.Y. Adashi, *Ovarian stimulation and intrauterine insemination at the quarter centennial: implications for the multiple births epidemic*. Fertility & Sterility, 2012. **97**(4): p. 802-9.
453. Reindollar, R.H. and M.B. Goldman, *Gonadotropin therapy: a 20th century relic*. Fertility and Sterility, 2012. **97**(4): p. 813-818.
454. Tur, R., et al., *Use of a prediction model for high-order multiple implantation after ovarian stimulation with gonadotropins*. Fertility and Sterility, 2005. **83**(1): p. 116-121.
455. Derom, C., et al., *INCREASED MONOZYGOTIC TWINNING RATE AFTER OVULATION INDUCTION*. The Lancet, 1987. **329**(8544): p. 1236-1238.
456. National Institutes of Health (NIH). *New treatment increases pregnancy rate for women with infertility disorder*. 2014; Available from: <https://www.nih.gov/news-events/news-releases/new-treatment-increases-pregnancy-rate-women-infertility-disorder>.
457. Hansen, M., et al., *Assisted reproductive technologies and the risk of birth defects—a systematic review*. Hum Reprod, 2005. **20**.
458. Group, T.E.C.W., *Intrauterine insemination*. Human Reproduction Update, 2009. **15**(3): p. 265-277.
459. *From the Centers for Disease Control and Prevention. Contribution of assisted reproduction technology and ovulation-inducing drugs to triplet and higher-order multiple births--United States, 1980-1997*. Jama, 2000. **284**(3): p. 299-300.
460. Dickey, R.P., *The relative contribution of assisted reproductive technologies and ovulation induction to multiple births in the United States 5 years after the Society for Assisted Reproductive Technology/American Society for Reproductive Medicine recommendation to limit the number of embryos transferred*. Fertil Steril, 2007. **88**(6): p. 1554-61.
461. Adashi, E.Y., et al., *Infertility therapy-associated multiple pregnancies (births): an ongoing epidemic*. Reproductive BioMedicine Online, 2003. **7**(5): p. 515-542.
462. Schieve, L.A., et al., *Estimation of the contribution of non-assisted reproductive technology ovulation stimulation fertility treatments to US singleton and multiple births*. Am J Epidemiol, 2009. **170**(11): p. 1396-407.
463. Velez, M.P., et al., *Universal coverage of IVF pays off*. Hum Reprod, 2014. **29**(6): p. 1313-9.
464. Greenland, S. and D.L. Ackerman, *Clomiphene citrate and neural tube defects: A pooled analysis of controlled epidemiologic studies and recommendations for future studies*. Fertility and Sterility, 1995. **64**(5): p. 936-941.

465. Elizur, S.E. and T. Tulandi, *Drugs in infertility and fetal safety*. Fertility & Sterility, 2008. **89**(6): p. 1595-602.
466. Templeton, A. and J.K. Morris, *Reducing the Risk of Multiple Births by Transfer of Two Embryos after in Vitro Fertilization*. New England Journal of Medicine, 1998. **339**(9): p. 573-577.
467. Berkovitz, A., A. Hershko-Klement, and M. Fejgin, *Nulliparity, fertility treatments and twins: a time for rethinking*. Fertility and Sterility, 2010. **93**(6): p. 1957-1960.
468. Cook, J.L., L. Geran, and M. Rotermann, *Multiple Births Associated With Assisted Human Reproduction in Canada*. Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada, 2011. **33**(6): p. 609-616.
469. Kawachiya, S., et al., *Blastocyst culture is associated with an elevated incidence of monozygotic twinning after single embryo transfer*. Fertility and Sterility, 2011. **95**(6): p. 2140-2142.
470. Knopman, J.M., et al., *What makes them split? Identifying risk factors that lead to monozygotic twins after in vitro fertilization*. Fertility and Sterility, 2014. **102**(1): p. 82-89.
471. TOLEDO, M.G., *Is there increased monozygotic twinning after assisted reproductive technology?* Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology, 2005. **45**(5): p. 360-364.
472. Hansen, M., et al., *The Risk of Major Birth Defects after Intracytoplasmic Sperm Injection and in Vitro Fertilization*. New England Journal of Medicine, 2002. **346**(10): p. 725-730.
473. Kallen, B., et al., *In vitro fertilization (IVF) in Sweden: risk for congenital malformations after different IVF methods*. Birth Defects Research, 2005. **73**(3): p. 162-9.
474. Kallen, A.J.B., et al., *Cerebral palsy in children born after in vitro fertilization. Is the risk decreasing?* European Journal of Paediatric Neurology, 2010. **14**(6): p. 526-30.
475. Tararbit, K., et al., *Assessing the role of multiple pregnancies in the association between tetralogy of Fallot and assisted reproductive techniques: a path-analysis approach*. Orphanet Journal of Rare Diseases, 2014. **9**(1): p. 1-11.
476. Tararbit, K., et al., *Risk of congenital heart defects associated with assisted reproductive technologies: a population-based evaluation*. European Heart Journal, 2011. **32**(4): p. 500-8.
477. Reddy, U.M., et al., *Infertility, Assisted Reproductive Technology, and Adverse Pregnancy Outcomes: Executive Summary of a National Institute of Child Health and Human Development Workshop*. Obstetrics & Gynecology, 2007. **109**(4): p. 967-977.
478. Pinborg, A., et al., *Why do singletons conceived after assisted reproduction technology have adverse perinatal outcome? Systematic review and meta-analysis*. Hum Reprod Update, 2013. **19**.
479. Ho, C.H., et al., *Twin pregnancies conceived by assisted reproductive technology: Maternal and perinatal outcomes*. Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology, 2005. **44**(4): p. 332-337.
480. Kurachi, K., et al., *Congenital malformations of newborn infants after clomiphene-induced ovulation*. Fertility & Sterility, 1983. **40**(2): p. 187-9.
481. Grimes, D.A. and K.F. Schulz, *Bias and causal associations in observational research*. Lancet, 2002. **359**(9302): p. 248-52.

482. SOCIÉTÉ CANADIENNE DE FERTILITÉ ET D'ANDROLOGIE., *Énoncé de position de la SCFA sur l'utilisation du létrozole pour la prise en charge de l'infertilité* 2017.
483. Khoshdel, A., J. Attia, and S.L. Carney, *Basic concepts in meta-analysis: A primer for clinicians*. Int J Clin Pract, 2006. **60**(10): p. 1287-94.
484. Dickersin, K., *The existence of publication bias and risk factors for its occurrence*. Jama, 1990. **263**(10): p. 1385-9.
485. Ludwig, M., *Is there an increased risk of malformations after assisted reproductive technologies?* Reproductive BioMedicine Online, 2005. **10**(Supplement 3): p. 83-89.
486. Klip, H., et al., *Hypospadias in sons of women exposed to diethylstilbestrol in utero: a cohort study*. Lancet, 2002. **359**(9312): p. 1102-7.
487. Geier, A., et al., *Estrogen receptor binding material in blood of patients after clomiphene citrate administration: determination by a radioreceptor assay*. Fertil Steril, 1987. **47**(5): p. 778-84.
488. Wu, Y.W., et al., *Potential association between infertility and spinal neural tube defects in offspring*. Birth Defects Research Part A - Clinical and Molecular Teratology, 2006. **76**(10): p. 718-722.
489. Mikkelsen, T.J., et al., *Single-dose pharmacokinetics of clomiphene citrate in normal volunteers*. Fertil Steril, 1986. **46**(3): p. 392-6.
490. Schröder AK, D.K., Ludwig M, , *Fertilization and preimplantation development after intracytoplasmic sperm injection*. Reproductive BioMedicine Online, 2001. **3**: p. 247.
491. Ludwig, M., A. Katalinic, and f.t.G.I.F.U.S. Group, *Pregnancy course and health of children born after ICSI depending on parameters of male factor infertility*. Human Reproduction, 2003. **18**(2): p. 351-357.
492. Cetin I, C.V., Antonazzo P., , *Fetal development after assisted reproduction – a review*. Placenta, 2003. **24** (Suppl. B): p. S104–S113.
493. Ludwig, M. and A. Katalinic, *Malformation rate in fetuses and children conceived after ICSI: results of a prospective cohort study*. Reproductive Biomedicine Online, 2002. **5**(2): p. 171-8.
494. Hewitson, L., et al., *Unique checkpoints during the first cell cycle of fertilization after intracytoplasmic sperm injection in rhesus monkeys*. Nat Med, 1999. **5**(4): p. 431-3.
495. Lie, R.T., et al., *Birth defects in children conceived by ICSI compared with children conceived by other IVF-methods; a meta-analysis*. International journal of epidemiology, 2004. **34**(3): p. 696-701.
496. Bonduelle, M., et al., *Neonatal data on a cohort of 2889 infants born after ICSI (1991–1999) and of 2995 infants born after IVF (1983–1999)*. Human Reproduction, 2002. **17**(3): p. 671-694.
497. Mitchell, A.A., *Studies of Drug-Induced Birth Defects*, in in Strom, Brian L. Kimmel, Stephen E. Hennessy, Sean. *Pharmacoepidemiology*. 2012, Wiley-Blackwell.
498. Adshear, G., et al., *Core Psychiatry (Third Edition)*, in *Core Psychiatry (Third Edition)*, P. Wright, J. Stern, and M. Phelan, Editors. 2012, W.B. Saunders: Oxford. p. xi-xiii.
499. Vetter, T.R. and E.J. Mascha, *Bias, Confounding, and Interaction: Lions and Tigers, and Bears, Oh My!* Anesth Analg, 2017. **125**(3): p. 1042-1048.
500. Palomba, S., et al., *A randomized controlled trial evaluating metformin pre-treatment and co-administration in non-obese insulin-resistant women with polycystic ovary*

- syndrome treated with controlled ovarian stimulation plus timed intercourse or intrauterine insemination.* Human reproduction (Oxford, England), 2005. **20**(10): p. 2879-86.
501. Steward, R.G., et al., *Cetrorelix lowers premature luteinization rate in gonadotropin ovulation induction-intrauterine insemination cycles: a randomized-controlled clinical trial.* Fertility and Sterility, 2011. **95**(1): p. 434-6.
  502. Hvidtjorn, D., et al., *Validation of self-reported data on assisted conception in The Danish National Birth Cohort.* Hum Reprod, 2009. **24**(9): p. 2332-40.
  503. Herbert, D., J. Lucke, and A. Dobson, *Agreement between self-reported use of in vitro fertilization or ovulation induction, and medical insurance claims in Australian women aged 28-36 years.* Hum Reprod, 2012. **27**(9): p. 2823-8.
  504. Buck Louis, G.M., et al., *Use of assisted reproductive technology treatment as reported by mothers in comparison with registry data: the Upstate KIDS Study.* Fertil Steril, 2015. **103**(6): p. 1461-8.
  505. Zhao, J.-P., et al., *Can We Rely on Pharmacy Claims Databases to Ascertain Maternal Use of Medications during Pregnancy?* Birth Defects Research, 2017. **109**(6): p. 423-431.
  506. Lammer, E.J., *Clomiphene-induced ovulation and the risk of neural tube defects.* Reproductive Toxicology, 1995. **9**(5): p. 491-3.
  507. Werler, M.M., et al., *Ovulation induction and risk of neural tube defects.* Lancet, 1994. **344**(8920): p. 445-6.
  508. Whiteman, D., et al., *Reproductive factors, subfertility, and risk of neural tube defects: a case-control study based on the Oxford Record Linkage Study Register.* American Journal of Epidemiology, 2000. **152**(9): p. 823-8.
  509. Sorensen, H.T., et al., *Use of clomifene during early pregnancy and risk of hypospadias: Population based case-control study.* British Medical Journal, 2005. **330**(7483): p. 126-127.
  510. Meijer, W.M., et al., *Clomiphene and hypospadias on a detailed level: Signal or chance?* Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology, 2006. **76**(4): p. 249-252.
  511. Kallen, B. and E. Robert-Gnansia, *Maternal drug use, fertility problems, and infant craniostenosis.* Cleft Palate-Craniofacial Journal, 2005. **42**(6): p. 589-593.
  512. Tararbit, K., et al., *The risk for four specific congenital heart defects associated with assisted reproductive techniques: a population-based evaluation.* Human Reproduction, 2013. **28**(2): p. 367-374.
  513. Garrido, N., et al., *Ovarian stimulation length, number of follicles higher than 17mm and estradiol on the day of human chorionic gonadotropin administration are risk factors for multiple pregnancy in intrauterine insemination.* Reproductive Medicine and Biology, 2007. **6**(1): p. 19-26.
  514. Engmann, L., et al., *Trends in the incidence of births and multiple births and the factors that determine the probability of multiple birth after IVF treatment.* Human Reproduction, 2001. **16**(12): p. 2598-2605.
  515. Buckett, W.M., et al., *Obstetric outcomes and congenital abnormalities after in vitro maturation, in vitro fertilization, and intracytoplasmic sperm injection.* Obstetrics and Gynecology, 2007. **110**(4): p. 885-891.

516. Xiong, X., et al., *Use of Intracytoplasmic Sperm Injection and Birth Outcomes in Women Conceiving through In Vitro Fertilization*. Paediatric and Perinatal Epidemiology, 2017. **31**(2): p. 108-115.
517. Rothman KJ, G.S., Lash TL., *Validity in epidemiologic studies*, in in: Rothman KJ, Greenland S, Lash TL, eds. *Modern Epidemiology*. Revised 3rd ed. 2012, PA: Lippincott, Williams & Wilkins: Philadelphia. p. 128–147.
518. Moussally, K., D. Oraichi, and A. Bérard, *Herbal products use during pregnancy: prevalence and predictors*. Pharmacoepidemiology and Drug Safety, 2009. **18**(6): p. 454-461.
519. Svensson, E., et al., *Estimating the Proportion of All Observed Birth Defects Occurring in Pregnancies Terminated by a Second-trimester Abortion*. Epidemiology, 2014. **25**(6): p. 866-871.
520. Lawn, J.E., et al., *Stillbirths: rates, risk factors, and acceleration towards 2030*. The Lancet, 2016. **387**(10018): p. 587-603.
521. Yang, Q., S.A. Rasmussen, and J.M. Friedman, *Mortality associated with Down's syndrome in the USA from 1983 to 1997: a population-based study*. Lancet, 2002. **359**(9311): p. 1019-25.
522. Hu, L., et al., *Influencing factors of pregnancy loss and survival probability of clinical pregnancies conceived through assisted reproductive technology*. Reproductive Biology and Endocrinology, 2018. **16**(1): p. 74.
523. Hernán, M.A., *Invited Commentary: Selection Bias Without Colliders*. American Journal of Epidemiology, 2017. **185**(11): p. 1048-1050.
524. Statistique Canada. *Issues de la grossesse 2005*. 2008; Available from: <https://www150.statcan.gc.ca/n1/fr/pub/82-224-x/82-224-x2005000-fra.pdf?st=vG8snVcp>.
525. Zinaman, M.J., et al., *Estimates of human fertility and pregnancy loss*. Fertil Steril, 1996. **65**(3): p. 503-9.
526. Elish, N.J., et al., *A prospective study of early pregnancy loss*. Hum Reprod, 1996. **11**(2): p. 406-12.
527. Csizmadi I, C.J., Boivin JF, Hoffman BB, Lefkowitz RJ. Bias and confounding., In: Strom BL, editor. *Pharmacoepidemiology*. Fourth edn ed. 2007, Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
528. Romundstad, L.B., et al., *Effects of technology or maternal factors on perinatal outcome after assisted fertilisation: a population-based cohort study*. The Lancet, 2008. **372**(9640): p. 737-743.
529. Jaques, A.M., et al., *Adverse obstetric and perinatal outcomes in subfertile women conceiving without assisted reproductive technologies*. Fertility & Sterility, 2010. **94**(7): p. 2674-9.
530. Wennerholm, W.B., *Cryopreservation of embryos and oocytes: obstetric outcome and health in children*. Human Reproduction, 2000. **15 Suppl 5**: p. 18-25.
531. Ericson, A. and B. Källén, *Congenital malformations in infants born after IVF: a population-based study*. Human Reproduction, 2001. **16**(3): p. 504-509.
532. Cuckle, H. and N. Wald, *Ovulation induction and neural tube defects*. Lancet, 1989. **2**(8674): p. 1281.
533. Wijers, C.H., et al., *Parental subfertility, fertility treatment, and the risk of congenital anorectal malformations*. Epidemiology, 2015. **26**(2): p. 169-76.

534. Joffe, M., et al., *Long-term recall of time-to-pregnancy\*\*Supported by Birthright, London, United Kingdom*. Fertility and Sterility, 1993. **60**(1): p. 99-104.
535. Canada, G.d. *Fertilité. Grossesse en santé 2016* [cited 2016 23 août]; Available from: <http://canadiensensante.gc.ca/healthy-living-vie-saine/pregnancy-grossesse/fertility-fertilite/fert-fra.php>.
536. Cooney, M.A., et al., *Is conception delay a risk factor for reduced gestation or birthweight?* Paediatric and Perinatal Epidemiology, 2006. **20**(3): p. 201-209.
537. Raatikainen, K., et al., *Prolonged time to pregnancy is associated with a greater risk of adverse outcomes*. Fertility and Sterility, 2010. **94**(3): p. 1148-1151.
538. MacKinnon, D.P., J.L. Krull, and C.M. Lockwood, *Equivalence of the mediation, confounding and suppression effect*. Prevention science : the official journal of the Society for Prevention Research, 2000. **1**(4): p. 173-181.
539. Ooki, S., *Birth defects in singleton versus multiple ART births in Japan (2004-2008)*. J Pregnancy, 2011. **2011**: p. 285706.
540. Perneger, T.V., *What's wrong with Bonferroni adjustments*. BMJ, 1998. **316**(7139): p. 1236-1238.
541. Lord, S.J., V.J. GebSKI, and A.C. Keech, *Multiple analyses in clinical trials: sound science or data dredging?* Med J Aust, 2004. **181**(8): p. 452-4.
542. Rothman, K.J., *No adjustments are needed for multiple comparisons*. Epidemiology, 1990. **1**(1): p. 43-6.
543. Donofrio, M.T., et al., *Diagnosis and treatment of fetal cardiac disease: a scientific statement from the American Heart Association*. Circulation, 2014. **129**(21): p. 2183-242.
544. Kosiński, P. and M. Wielgoś, *Congenital diaphragmatic hernia: pathogenesis, prenatal diagnosis and management - literature review*. Ginekol Pol, 2017. **88**(1): p. 24-30.
545. Bravo-Valenzuela, N.J., A.B. Peixoto, and E. Araujo Júnior, *Prenatal diagnosis of congenital heart disease: A review of current knowledge*. Indian Heart J, 2018. **70**(1): p. 150-164.

## ANNEXES

### **ANNEXE 1: The review on the epidemiology of major congenital malformations with specific focus on teratogens.**

#### **Title: Epidemiology of Major Congenital Malformations with Specific Focus on Teratogens**

Sonia Chaabane\*,<sup>1,2</sup> and Anick Bérard\*,<sup>1,2</sup>

1 Research Center, CHU Ste-Justine, Montreal, Qc, Canada

2 Faculty of Pharmacy, University of Montreal, Montreal, Qc, Canada

Current Drug Safety. 2013 Apr; 8(2):128-40.

\*Address correspondence to these authors at the Sainte-Justine Hospital, Research Center, 3175, Chemin de la Côte-Ste-Catherine, Montreal (Quebec) H3T 1C5, Canada; Tel: (514) 345-4931, Ext. 4272; Fax: (514) 345-4801; E-mails: [sonia.chaabane@umontreal.ca](mailto:sonia.chaabane@umontreal.ca), [anick.berard@umontreal.ca](mailto:anick.berard@umontreal.ca)



**Abstract:**

**Background:** Major congenital malformations (MCMs) are a significant cause of infant morbidity and mortality and constitute an important societal and economic burden.

**Methods:** We conducted a literature review to synthesize current evidence on MCMs. Specific objectives were to: 1) summarize internationally reported prevalence of MCMs based on registries and surveillance systems; 2) describe the epidemiology of different MCM types including critical periods and causative factors; 3) to identify the role played by principal known teratogens on the increase in the risk of MCMs; and 4) determine challenges associated with the epidemiologic assessment of potential risk factors for MCMs as well as potential preventive measures.

**Results:** It is estimated that 7.9 million infants worldwide are born every year with a MCM, yet there is considerable variation in reported rates across countries. This may be attributable to varying definitions arising from heterogeneity among different classes with respect to critical periods for embryogenesis and organogenesis. There is also substantial etiologic heterogeneity among MCMs classes that potentially contribute to challenges in epidemiologic studies.

Modifiable factors such as pharmacologic exposures have received considerable attention and a number of drugs have been shown to be teratogenic including folic acid antagonists, angiotensin converting enzyme inhibitors, antidepressants, anticonvulsants, coumarin derivatives and retinoids including isotretinoin.

**Conclusion:** The majority of MCMs are due to unexplained causes. Other contributing factors include genetics, environmental factors, multifactorial inheritance, maternal-related conditions, and maternal drug or chemical exposure. However, there remains a need to better understand the epidemiology of MCMs when studying drug effect during gestation.

**Keywords:** Congenital malformation, teratogen, drug use, risk factor, prevalence, critical period in pregnancy, epidemiology, and review.

## **INTRODUCTION**

A congenital malformation is defined as an abnormality of structure, function or body metabolism that is present at birth and results in physical or mental disability or is fatal [1]. It results from the failure of specific organ systems or structures to form and develop normally [2]. Major congenital malformations are significant causes of infant morbidity and mortality [1-3]. In addition, major congenital malformations cause diverse grades of disability and are an important social and economic burden for families and society. Major congenital malformations constitute a group of rare outcomes with specific characteristics, which generate high interest and heightened attention by the public and health care community. The etiologic heterogeneity, among major congenital malformations classes, may contribute to challenges in epidemiologic studies designed to identify major congenital malformation risk factors. Isolated congenital malformations have been shown to be epidemiologically and most likely etiologically distinct from malformations associated with additional malformations [4]. For example, a protective effect of periconceptional multivitamin use, observed for isolated conotruncal heart defects, is not founded for those associated with other noncardiac defects or with a recognized syndrome [5]. Consequently, Syndromic cases with multiple congenital malformations are always excluded or studied separately [6]. Different classes of major congenital malformations have a specific critical period (period of high susceptibility to teratogens) during the embryogenesis and the organogenesis in human development [3, 7]. It is estimated that 7.9 million infants worldwide are born every year with a major congenital malformation of genetic or partially genetic origin [7]. According to Zarocostas 2006 [7], about 60% of babies with serious birth defects were born in poor countries, 34% in middle income countries, and 6% in rich countries. There is a considerable difference in the reported prevalences of major congenital

malformations according to country. Depending on surveillance systems, we note a variation in case classification reported (certain types of major congenital malformations were not reported or collected), the maximum age at diagnosis and the inclusion of pregnancy issues.

The reduction of prevalence of major congenital malformations is an international goal. Considering that 50-60% of major congenital malformations have unexplained causes [3], it is difficult to orient their prevention based only on surveillance systems data. The environmental exposures involve multiple agents and other confounding elements, creating difficulty in identifying the underlying causes.

Moreover, results from animal models are not necessarily applicable to humans. The lack of human clinical trials including pregnant women gives to epidemiologic studies a crucial role to play in evaluating preventive measures and in providing an evidence-base for maternal health program and policy development.

An American study reported that for 64% of all deliveries, a drug other than a vitamin or mineral supplement was dispensed during pregnancy [8]. The same study reported that 37.8% of pregnant women used a drug for which the risk to fetus cannot be ruled out because human studies are lacking, 4.8% of them used a drug with a positive evidence of risk to fetus and 4.6% of them used a drug contraindicated in pregnancy (category C, category D, and category X of the United States Food and Drug Administration (FDA) risk classification system respectively) [8]. The prevalence of prescribed drugs, during pregnancy, range between 44 and 79% in European countries [9-11]. A number of drugs, such as thalidomide and isotretinoin [12], have clearly been shown to be major teratogens and cause specific congenital malformations in 30-40% of cases [13]. In the last decade, some drugs were identified as low or moderate risk teratogens and for some others, the teratogenic effect still unclear. Given that

approximately half of the pregnancies were unintended [14], numerous women are likely to be exposed to different environmental agents before they know they are pregnant.

Choosing between stopping a treatment, reducing dosage or switching to another treatment represents a challenge for physicians treating pregnant women. It also highlights the importance and the need of understanding the effects of these medications on congenital development of the fetus.

In order to better understand the epidemiology of major congenital malformations and inform clinicians, researchers and policy development in health programs, the primary aim of this review was to summarize the international reported prevalence of major congenital malformations based on registries and surveillance systems. The second aim was to describe the epidemiology of different major congenital malformations classes including critical periods and causative factors. The third aim was to identify the role played by principal teratogenic drugs and their contribution along with other known causes and maternal or environmental risk factors for major congenital malformations. Finally, the fourth aim was to determine challenges associated with the epidemiologic assessment of potential risk factors for major congenital malformations as well as potential preventive measures.

## **MATERIALS AND METHODS**

This is a narrative review that aims to describe the prevalence and etiology of major congenital malformations and summarize the role of teratogens reported in recent literature. It differs from a systematic review by involving general discussion of the subject and having no stated hypothesis. An extensive search of the reported literature from 1975 to June 2012 was conducted using the Pubmed database. The search strategy used the following key words concomitantly: major congenital malformation, birth defect, prevalence, risk factors and teratogens. The citation

lists from the included references were subsequently examined in an attempt to identify additional reports.

## **RESULTS**

### **International Comparisons of the Prevalences of Major Congenital Malformations**

About 3-5% of infants are born with a major congenital malformation worldwide [15-17]. The prevalence of major congenital malformations varies greatly from one country to another. In 2007 in Canada, the most prevalent anomalies are those affecting genital organs (undescended testis and hypospadias respectively 33.2 and 26.8 per 10 000 all births) and Down syndrome (trisomy 21) with a prevalence of 13.6 per 10 000 all births [18]. In the United States, Down syndrome was the most common condition with a prevalence of 13.6 per 10 000 live births [15]. Common truncus, a type of heart defect, was the least common birth defect in the United States according to the last update of the Centers for Diseases Control and Prevention (CDC) [15].

The estimated national prevalence of common truncus was 0.72 per 10 000 live births [15]. According to the European surveillance of congenital anomalies (EUROCAT), congenital heart diseases (CHD) are the most common congenital malformation in Europe with a prevalence of 60.5 per 10 000 all births and terminations of pregnancy [19, 20]. The trend of major congenital malformations differs between European countries. Down syndrome represents the most common congenital malformation in Finland (30.8 per 10 000 all births and terminations of pregnancy) [18]. Similarly, as in Canada, Sweden reported that undescended testis and Down syndrome were the most common congenital malformations.

The highest prevalence of undescended testis is observed in New Zealand (63.5 per 10 000 live births [18]). According to the results of the annual report 2010 of the International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research (ICBDSR), in India the most

common anomalies are those affecting the nervous system (anencephaly and spina bifida 13.4 and 15.5 per 10 000 live all births and terminations of pregnancy) in 2008. According to the Chinese Birth Defects Monitoring Network, cleft lip with or without cleft palate and polydactyly preaxial, a hand malformation, are the most frequent major congenital malformation in China with a prevalence of 13.0 and 13.9 per 10 000 all births, respectively in 2006 [21]. In Turkey, the most common congenital anomalies between 2000 and 2004 are, respectively, nervous system anomalies and cleft palate and cleft lip [17]. According to the ICBDSR, in Iran, limb reduction defects and oesophageal atresia/stenosis with or without fistula are the most common major congenital malformations, in 2008, with a prevalence of 21.7 and 14,8 per 10, 000 live births, respectively. In Japan, cleft lip with or without cleft palate was the most common major congenital malformation with a prevalence of 22.8 per 10 000 all births, in 2008 [18]. The prevalence of Down syndrome in Iran and in Japan was similar to those observed in the other countries [18]. Table 1 summarizes the most prevalent major congenital malformations in some countries.

Several factors can explain the variations in the measure of the prevalence of major congenital malformations between countries. Some of these factors concern the monitoring program and health system. The number of cases of major congenital malformation among stillbirths and/or the terminations of pregnancies is not reported in the Canadian Congenital Anomalies Surveillance Network, the Chinese Birth defects Monitoring Network or the Turkish monitoring program. According to EUROCAT, in Europe 53% of cases of major congenital malformations were live births and 43% of them were terminations of pregnancy [20].

Moreover, major congenital malformations are the first cause of infant's mortality and spontaneous abortion [1, 2]. The prevalence of congenital malformations in surveillance systems

including only live births, underestimate the prevalence of certain congenital malformations. The impact of the inclusion or the exclusion of stillbirths and terminations of pregnancy on prevalence's estimation, of a given type of congenital malformation, depends how much this congenital malformation is associated with stillbirths or terminations of pregnancy. The updated national birth prevalence estimates, in the United States, show that the addition of pregnancy outcomes, other than live births, contribute to an increase in the estimated prevalence from 80% to 4<sup>1/2</sup> - fold depending on the specific type of major congenital malformation [15]. It seems that anencephaly was the most impacted major congenital malformation with the inclusion of pregnancy outcome compared to Down syndrome and spina bifida which showed the least amount of change with added pregnancy outcomes [15]. The amount of change can also be impacted by the accessibility to amniocentesis and ultrasound during the first trimester of pregnancy.

The skill and intensity of the examination can also have an impact on the apparent birth prevalence for a specific defect [22]. Overall, major congenital malformations are observed in approximately 3% of infants at birth and among another 3% later [3, 22].

The maximum age at diagnosis of congenital malformations and the criteria defining stillbirth differ according to monitoring programs; it varies between 3 days and 18 years and from 20 to 28 weeks or 400 to 500 grams respectively [18]. Classification systems used for the definition of a major congenital malformation and data source (administrative databases, perinatal databases, foetal anomaly databases, registers or surveys and multiple information sources) can also play a crucial role in the accuracy and effectiveness of the assessment of specific types of major congenital malformation. Changes in the surveillance methodology, in prenatal diagnostic practices and congenital malformations coding modifications between collection periods could



have accounted for some of the variability in the prevalence of major congenital malformation between countries. A European study showed that changes in case ascertainment, in definition and inclusion criteria or in diagnostic methods account for 63% of the increasing trends observed [19]. Some of these variations may also be explained by social, racial, ecological, and economical influences [17].

Overall, in Europe, the statistics show a decreasing trend for several types of major congenital malformations especially neural tube defects (NTD) and CHD [19].

However, a consistent evidence of increasing trend was observed for gastroschisis and hypospadias [19]. In the United States, a significant decrease in the prevalence of anencephaly and transposition of great arteries, a CHD, and an increase in the prevalence of gastroschisis were observed between 1999-2001 and 2004-2006 respectively [15].

According to the last report of the ICBDSR [18], a trend in decreasing prevalence of anencephaly, spina bifida, and omphalocele was observed in Canada. The same trend was observed in India where in addition, we observed a trend in decreasing prevalence of other congenital anomalies of nervous system, cleft palate/cleft lip and congenital anomalies of urinary system during the past ten years [18].

The decrease in the prevalence of NTD in several countries was attributable, largely, to food fortification with folic acid and promotion of the importance of folic acid intake before and during the first trimester of pregnancy [19, 23, 24]. The negative trend in the prevalence of certain major congenital malformations can be attributable to detection rates and measures taken following the diagnosis. According to EUROCAT, in Europe, overall prenatal detection rate of major congenital malformations was 64% (range 25-88% between regions) and the proportion of terminations of pregnancy varied from 15-59% of all cases of major congenital malformations

[20]. The number of elective terminations of pregnancy depends on the accessibility to prenatal diagnosis (chorion villus sampling, amniocentesis and cordocentesis) and differences in advice and abortion legislation. The evidence, regarding factors affecting positive or negative temporal trends of the prevalence of other types of major congenital malformations, is less known. In the rest of this review we will focus on the synthesis of recent knowledge of causes of major congenital malformations and on the update of known teratogen and risk factors.

## **THE EPIDEMIOLOGY OF DIFFERENT MAJOR CONGENITAL MALFORMATIONS**

### **Causative Factors**

The factors behind different major congenital malformations can be categorized into three major causes: 1) genetic; 2) environmental and 3) interaction between genetic and environmental.

#### *Genetic Factors*

Genetic factors are considered as the most important cause of congenital malformations. They cause approximately one third of all birth defects and about 85% of anomalies with known causes [3]. We estimate that 6 to 7% of zygotes present chromosomal aberrations [3]. Many of the embryos with chromosomal aberrations will never become blastocysts. During gametogenesis (formation of germ cells), the number of chromosomes is reduced and multiplied during a complex division process called meiosis and mitosis. This process involves the chromosomes and cytoplasm of human gametes and may sometimes malfunction. These abnormalities may affect the sex chromosomes, the autosomes (all the chromosomes other than the sex chromosomes) or both [3, 25]. Chromosomal complements can be affected by numerical and structural modifications during gametogenesis. Numerical aberrations usually have a prezygotic origin but can arise from postzygotic errors [26].

In human females, the inactivation of one of the two X chromosomes during embryogenesis or implantation process, leads to cells with mutant genes causing disease [3]. Turner syndrome is the most frequent sex chromosome aneuploidy (1/2500) [26]. Half of newborn females affected by Turner syndrome have 45X chromosomes in embryo's cells caused by a reduction in the chromosome number and approximately 99% of them abort spontaneously. The other half is caused by other abnormalities affecting the sex chromosomes [3]. The monosomy X, missing a chromosome, is caused by non-disjunction, an error in the disjoining of the chromosome pair or two chromatids during the gametogenesis [3]. The monosomy X account for about 18% of all abortions caused by chromosomal abnormalities [3]. Hyperdiploidy is another numerical aberration of chromosomes resulting in the presence of three chromosomes instead of a usual pair. This abnormality is known as trisomy [3]. There are three types of trisomy; trisomy 13 (Patau syndrome) and trisomy 18 (Edwards syndrome) are the most severe cases rarely survive beyond 6 months of age [3]. Trisomy 21 (Down syndrome) is the most common form of trisomy of autosomes with an incidence at birth of about 1 in 800 [3, 26]. In 95% of cases, Trisomy 21 is secondary to a maternal meiotic non disjunction of homologous chromosomes 21 [26]. The incidence of trisomy increases with maternal age [1, 20]. Between 3% and 4% of persons with Down syndrome have translocation trisomies, where the extra chromosome 21 is attached to another chromosome [3].

Gene defects cause 7 to 8% of congenital anomalies [3]. The mutation rate can be increased by a number of environmental factors as doses of chemicals or radiation. Most mutations are deleterious and some of them are lethal [3]. A mutation in any of the genes encoding enzymes, implicated in the detoxification of certain environmental chemicals or drug and in DNA reparations, can lead to increase the susceptibility to diseases and cancers [25]. The concept of

epigenetic refers to process leading to diversification of the expression of genetic material, without involving changes in nucleotide sequences involved [27]. The DNA methylation is the most critical modification involved in the maintenance of chromosomal stability and the inactivation of the chromosome X during the embryo development. This process is controlled by a family of enzymes called DNA methyltransferase (DNA MTase) [27].

A study, in mouse, demonstrated that the inactivation of DNA MTase induces lethal anomalies [28]. DNA methylation have also a crucial role in the maintenance of gene expression profile of tissue-specific and in the development and operating of the placenta which has a central role in the regulation of foetal growth and development [29]. Any deregulation in DNA methylation process will potentially lead to deceleration of subsequent developmental stages.

Traditionally, dysregulation of multiple imprinted genes is related to human syndromes, such as Prader-Willi (PWS), Beckwith-Wiedemann (BWS), Angelman (AS) and Silver- Russell (SRS) [27, 29]. Many factors are known to disturb DNA methylation. In humans, the global DNA methylation decrease with age [30]. The genome is constantly accumulating changes in DNA methylation and chromatin modifications as a result of environmental factors such as diet, smoking, alcohol, sun exposure and other toxicants [31,32].

#### *Environmental Factors*

Environmental factors, such as drugs, infections and radiations, cause 7% to 10% of congenital anomalies [3]. Such factors such as radiations and certain chemicals can cause mutations. X-rays and nuclear fallout emit ionizing radiation that can break the bonds between the double stranded DNA and alter the bases within the strands. Ionising radiation has the capacity to penetrate deep into the tissues, reach the gonads and potentially causing somatic and germline

mutations [25, 33]. They also can cause chromosome breakage [25]. This breakage can be followed by an abnormal reconstitution. The broken pieces of the chromosome can be transferred to a nonhomologous chromosome (translocation) or lost (deletion) [3].

Translocations and inversion are the only structural chromosomal aberrations that are likely to be transmitted from parents to child [3]. The quantity of exposure and the intensity of the effects are cumulative and determine the degree of genetic damage [25].

The mutagenic effect of commonly used substances, such as alcohol and caffeine, is controversial in experimental animals and not well studied in humans [25, 34]. In fact, chromosome breakage may be also induced by such factors as viruses, chemicals, and drugs [3] but may not necessarily cause mutations [26]. If the induced mutations affect germ cells, it will have a deleterious effect on the embryo and is usually lethal [25].

Substances introduced in human body, such as smoking, alcohol or illicit drugs, may cross placenta, reach the foetus and be dangerous for his development [26]. The clinical effects of environmental factors depend on individual, placental metabolism, dosage and timing of exposure during pregnancy [26].

The cascade of molecular signals period and embryonic induction precede the stage of morphologic differentiation visible [3]. This period is sensitive to teratogens action and can cause the death of the embryo. The exact mechanisms by which environmental factors lead to congenital anomalies are unclear. However, several researches increase attention to molecular mechanisms. A summary of potential known mechanism is described later.

#### *Smoking, Alcohol, Illicit Drugs, Multivitamins Use, and Caffeine Consumption*

Several studies consider maternal or parental smoking during the first trimester of pregnancy as a risk factor of some major congenital malformations [35-39]. A recent meta-analysis shows a

non-significantly increased risk of anorectal malformations (ARM) following any maternal cigarette consumption (OR, 1.03; 95% confidence interval (CI), 0.83-1.29) [40]. However, in the same meta-analysis [40] an association was found for any parental cigarette consumption and ARM (OR, 1.53; 95% CI, 1.04-2.26). The overall odds ratio obtained from another meta-analysis [39] was 1.29 [95% CI, 1.18 to 1.42] for cleft lip with or without cleft palate (CL/P) and 1.32 (95% CI: 1.10 to 1.62) for cleft palate (CP), indicating a small increase risk of having a child with either a CL/P or a CP for mothers who smoke during the first trimester of the pregnancy. A study from the National Birth Defect Prevention Study identified that periconceptional smoking exposure as a potential risk factor for isolated Bochdalek congenital diaphragmatic hernia [41].

A recent population-based study suggested an interaction between maternal overweight and smoking that contributes significantly to the occurrence of all cardiac subgroup anomalies except right ventricular outflow tract obstructive anomalies [42].

In the last 20 years, alcohol consumption in women of childbearing age is estimated around 55% worldwide, including approximately 11% of pregnant women who reported consuming alcohol in the previous month [43]. It was reported that 30% of women admitted consuming alcohol at some point during pregnancy, and 8% report having more than four drinks on one occasion [43]. It is increasingly clear that alcohol crosses the placental barrier and affects functional brain development. A heavy consumption of alcohol (daily use) beyond 24 weeks of pregnancy is associated with developmental disabilities [35].

In the United States, it is estimated that 3-5% of pregnant women drink heavy throughout pregnancy [44]. Several studies demonstrated that heavy maternal alcohol use during

periconceptional period was associated with an increased risk of isolated simple ventricular septal defect [37, 38].

Mateja [45] suggested that multiple episodes of maternal binge alcohol drinking in early pregnancy might increase the odds of congenital cardiac defects and found that this relationship was more dramatic when combined with maternal smoking. Results from an Australian cohort study showed a fourfold increased risk of birth defects, classified as alcohol-related birth defects, observed after heavy prenatal alcohol exposure in the first trimester [46]. Results of meta-analysis suggested an absence of association between maternal alcohol consumption and ARM [36]. One of the most severe birth defects can be caused by prenatal alcohol exposure is Fetal Alcohol Syndrome (FAS). FAS is an enduring and irreversible condition marked by a set of distinctive facial traits as well as growth retardation and central nervous system dysfunction. Approximately 1 - 3 per 1000 viable infants are born with FAS. These rates increase to 10 - 15 per 1 000 in at-risk groups such as the foster care population [43]. The term Fetal Alcohol Spectrum Disorders (FASDs) has been introduced in recent years to include a larger range of deficits associated with prenatal alcohol exposure. During childhood, these deficits are characterized by an increased reactivity, irritability and activity level, and struggle with deficits in attention [43]. The prevalence of FASDs in the general population is estimated at 9.1 per 1000 live births [43]. The frequency of congenital malformations and functional abnormalities among infants born from heavy drinking mothers was twice that of infants born to abstinent or moderate drinking mothers [47]. Moreover, effects of alcohol prenatal exposure on children and families represent a significant financial burden for governments and communities. For instance, the lifetime cost for the care of one child with FAS is estimated at \$2 million in special medical, health and educational resources [43].

According to the 2010 National Survey on Drug Use and Health (NSDUH) conducted by the United States Substance Abuse and Mental Health Services Administration, among pregnant women aged 15 to 44, 4.4 % were current illicit drug users between 2009 and 2010 [48]. Some illicit drugs, such as cocaine, are rapidly transferred across the placenta to the foetus by a simple diffusion and may cause marked vasoconstriction of foetal blood vessels [49]. In fact, maternal vasoconstriction can affect the foetal effects of cocaine and decreased uteroplacental blood flow may lead to uteroplacental insufficiency, acidosis, and foetal hypoxia [49]. The exact mechanisms by which illicit drugs, as methamphetamine, cocaine and marijuana, lead to congenital malformations are currently unknown [49]. It is increasingly clear that these substances are associated with a variety of specific congenital anomalies affecting different organ systems which suggests an influence of common factors involved in embryonic development [50]. A limited number of population-based studies examine the risk of major congenital malformations associated with illicit drug use during pregnancy. Illicit drug use is reported by the mother then it can be imprecise. It is also socially frowned upon, especially during pregnancy, which complicates data collection. Studying the impact of maternal illicit drug use on the child is faced to certain limitations. Some of these limitations concern the small number of exposed mothers and the assessment of illicit drug use. Illicit drug consumption is underreported by mothers and persons who consume one illicit drug usually use other illicit drugs and have unhealthy lifestyles and fewer adherences to prenatal care. These weaknesses limit the ability to identify statistically significant difference and lead to large confident intervals. However, several studies consider maternal illicit drug use during the first trimester of pregnancy as a risk factor of various major congenital malformations [50]. The study of Abe reported that mothers of infants with renal anomalies were more likely to report cocaine use



[35]. The study of Forrester found an increased rate for methamphetamine, cocaine and marijuana occurred predominantly among birth defects affecting the central nervous system, cardiovascular system, and oral clefts and limbs [50]. Despite the fact that these three illicit drugs have different mechanism of action and different clinical effects, according to authors, these results suggested that the three illicit drugs had similar effects on embryonic and foetal development [50]. Some studies suggested an absence of association between maternal illicit drug use and neural-tube defect [36], cardiovascular defect [51], intestinal atresia/stenosis or gastroschisis [50], craniosynostosis [52] and oral clefts [53]. Other studies suggested an association between maternal illicit drug use and limb reduction deformities [50], gastroschisis [54], cardiovascular defect [37, 55-57] and musculoskeletal defect [57]. These findings suggested that illicit drug use is not a risk factor of all major congenital malformations. Maternal use of these substances must be taken into account when assessing the risk of a particular congenital malformation as cardiovascular defects.

Duration of exposure, dosage, timing of exposure during the first trimester of pregnancy and type of illicit drugs used can play an important role in the likelihood of occurrence of the congenital defect. According to the results of a recent review [58], on the whole, associations of prenatal caffeine consumption with congenital malformations are not routinely observed and most of recent studies have not suggested an increased risk of congenital malformations with greater caffeine consumption. However, it is not clear if there is an evidence of an increased risk of specific type of major congenital malformations or for an exposure to certain quantity of caffeine. Because caffeine consumption is not accurate and is reported by the mother, the reports of modest associations between coffee intake (use equivalent to 3 cups of coffee per day) and cryptorchidism [59] and all categories of caffeine intake and anorectal atresia [60] could not

rule out potential sources of bias such as selection bias due to missing data, exposure misclassification due to changes in caffeine intake during pregnancy and in certain cases confounding [58].

A meta-analysis [61] showed that the use of multivitamin supplements provided consistent protection against neural tube defects, cardiovascular defects, and limb defects. These results are supported by several other studies [62-66]. No effects were shown in preventing Down syndrome, pyloric stenosis, undescended testis, or hypospadias [61]. Folic acid is involved in early growth and cellular proliferation of the embryo [50]. It also plays a role in nucleic acid synthesis and cell division [23]. It is more and more evident that periconceptual folic acid or folic acid containing multivitamin supplementation has resulted in a breakthrough in the primary prevention of neural tube defects but there are very limited data concerning a similar preventive effect of folic acid alone for the other congenital malformations [64, 67, 68]. The North American guidelines recommend periconceptual supplementation of folic acid or folic acid containing multivitamin supplementation at least two to three months before conception and during the first trimester of pregnancy to reduce the occurrence of NTD [24, 69]. The recommended dosage depends on personal health risks (women with no personal health risks: a daily supplementation of 0.4-1.0 mg folic acid; women with intermediate to high health risks or who had risky lifestyles and possible teratogenic substance use or with a previous child or foetus with a NTD or another congenital anomaly: a higher daily supplementation (4-5 mg of folic acid) [24].

These results demonstrate the importance of taking into account, in human studies, the periconceptual folic acid intake when assessing the risk of NTD and probably other major congenital malformations. In epidemiologic studies, folic acid supplementation is reported by

the mother and can be a concern of recall bias. Moreover, it is unlikely that the dosage and the timing are evaluated with accuracy. Factors related to health care access and drugs plan (access to physician before their pregnancy, drug cost, and information system) can also have an impact on adherence to the recommendations.

Although most women reduce their consumption of alcohol, tobacco, caffeine and illicit drugs once they find out they are pregnant, many of them do not know about the pregnancy before the fourth or sixth week of gestation and continue their consumption of caffeine, alcohol, and illicit drug during that sensitive period [43].

#### *Critical Periods for Major Congenital Malformations*

To better understand the potential teratogenic effect of some environmental factors, it is helpful to review some principles of embryogenesis in order to establish critical periods of development for each class of major congenital malformations.

During periconceptual period, 2 weeks following fertilization, the zygote begins implantation in the uterus and undergoes rapid cell division. Environmental exposure, during this period, usually leads to embryo loss rather than damage [2, 70]. From day 11 or 12 after conception, the zygote is in contact with maternal blood [70].

Growth and development of the majority of major organs begin during embryonic period (3 to 7- or 8-weeks following fertilization) and continue through the remainder of pregnancy for certain systems such as brain, teeth and skeletal system [2, 3]. During this period, all essential internal and external structures are formed [3]. The foetal period starts from the 9th week after conception and continues through the remainder of pregnancy. It is characterized by body growth and organ differentiation and maturation [3].

Development of the embryo is more susceptible to disruption when organs and tissues are forming. This period of high susceptibility for major congenital malformations cover the embryonic period and the first part of the foetal period [3]. This period varies by organ system and covers approximately the first trimester of pregnancy therefore the period between 3-16 weeks after conception (Table 2). Disruption of the development during this period can result in a major or minor congenital malformation [3]. The type of congenital malformation depends on which parts, tissues and organs are most susceptible at the time the teratogen is introduced [3]. Table 2 presents critical periods of development according to the type of major congenital malformations. It is noted that these critical periods are approximative and cannot be used to determine the day of congenital malformation's occurrence.

#### *Teratogen Update*

A teratogen is an environmental agent that can produce or increase the incidence of congenital malformations [3]. In a recent survey of safety information for 172 drugs approved by the FDA, between 2000 and 2010, 97.7% had an “undetermined” teratogenic risk in human pregnancy, and 73.3% had no data available regarding safety in pregnancy [73].

To determine whether an agent, such as a drug, chemical or virus, is a teratogen, three important factors are important to consider: stage of development/critical period of development, dose of the agent and genotype (genetic constitution) of the embryo [2, 3]. In addition to these principal factors, Jim Wilson, reported other factors that impact the susceptibility to teratogens. These factors are mainly related to nature of the agent itself, route and rate of placental transfer as well as systemic absorption. These characteristics define the way in which the teratogen will act on developing cells and tissues leading to specific sequences of abnormal developmental events (functional defect, malformation, growth retardation and death) [74].

As mentioned above the most critical period for major congenital malformations is the organogenetic period, from 3 to 16 weeks after conception, when cell differentiation and morphogenesis are at their peak. Examples of mechanisms by which some drug induce major congenital malformations will be discussed later. Usually congenital anomalies will occur following exposure to more than one teratogen during the critical period for congenital malformation [3]. The teratogenic risk, in human pregnancy, still undetermined for more than 90% of drug treatments approved in the United States between 1980 and 2000 [75]. Table 3 shows an updated list of potential human teratogens that can be used during pregnancy. In addition to the literature review, the list of teratogens was compared with information available on Motherisk website (<http://www.motherisk.org/women/drugs.jsp>), the IMAGE center (Info-Médicaments en Allaitement et Grossesse) and The Teratogen Information System, TERIS (<http://depts.washington.edu/terisweb/teris/index.html>) accessed through MICROMEDEX and REPROTEXT.

The interaction of these environmental agents with genes account for 25-50% of all developmental defects [76].

#### *Potential Mechanisms*

Several mechanisms are proposed in the literature. Some drugs, such as carbamazepine, cholestyramine, cyclosporine, lamotrigine, metformin, methotrexate, nicotinic acid, phenobarbital, phenytoin, primidone, pyrimethamine, sulfasalazine, triamterene, trimethoprim, valproic acid, may have teratogenic effect by disturbing the folate metabolism or impairment and the vitamin B12 absorption [106]. Folate requirements increase during pregnancy and folatedependent reactions are essential for foetal growth and development [106]. These drugs act as folate antagonist and increase the risk of folate sensitivity-birth defects as neural tube

defect, orofacial clefts [107, 108] and limb defects [65, 66]. The prevention of neural tube defects with periconceptional folic acid supplementation was demonstrated and supported by several studies and accepted by the scientific community [62, 68]. Moreover, some studies suggest a reduction of the risk of cardiovascular and limb defects with periconceptional folic acid-containing multivitamin supplementation [61, 66, 109, 110]. These findings suggested a causative role of folate deficiency in the etiology of these defects. Because of the polymorphism of genes associated with folate metabolism, such as methylenetetrahydrofolate reductase and methionine synthase reductase polymorphism, the susceptibility of the embryo to folate antagonists can lead to different responses [106].

During neurulation, the neural crest cell, a pluripotent cell, migrates into the embryo to give rise to numerous structures. The induction, migration, proliferation and differentiation of neural crest cells are strictly regulated.

Different molecular signals and receptors are involved in the development process of neural crest cells. Drugs, such as bosentan used for the treatment of pulmonary artery hypertension, interfere with these molecular pathways and can induce neural crest-related malformations, as aortic anomalies [111], conotruncal defects [111], craniofacial malformations [112], esophageal atresia [113] and abnormalities of the pharyngeal glands [114]. Drugs indicated for the treatment of dermatologic conditions and that can inhibit embryonic retinal dehydrogenases and CYP26 [115], as tretinoin, isotretinoin and etretinate, may be involved in disturbances of retinoid homeostasis necessary for foetal normal development [106].

A number of drugs that interfere with the action of the sex hormones, such as diethylstilbestrol, oral contraceptives, hormones used in fertility treatments or endocrine disrupting chemicals (EDCs), such as bisphenol A and phthalates, may interfere with physiologic functions of

endogenous hormones by affecting their release, binding or metabolism [106]. The mechanism by which these synthetic hormones and EDCs can disturb normal cell development seems to be complex. In male animal model, prenatal exposure to EDCs has been shown to cause hypospadias and cryptorchidism [116, 117]. A study noted that preparations containing phthalate may affect human male reproductive development due to their anti-androgenic properties [118]. The susceptibility of an individual to the adverse effects of EDCs varies according to genetic predisposition [119].

Because testosterone is responsible for most of the development of the male reproductive tract and external genitalia, the use of drugs that can disturb testosterone production may result in hypospadias [106]. A potential role of oestrogen exposure is raised [106]. However, there is no strong epidemiological evidence to indicate that prenatal exposure to estrogen are linked to an increased risk of hypospadias or cryptorchidism [120, 121].

Thalidomide is a major teratogen for which many mechanisms were proposed. The loss of immature blood vessels thalidomide-induced had presented us the primary cause of teratogenic effect of this drug [122]. Another teratogenic mechanism was proposed and concerns the increasing of free radicals' production and the induction of oxidative stress [123]. This last mechanism is common to other drugs such as phenytoin [124], valproic acid [125], class III antiarrhythmic drugs [126], iron supplements among mothers did not have iron deficiency [127] and various chemotherapeutic drugs [128]. In early stages of organogenesis, weak embryo's antioxidant defence makes the developing embryo more susceptible to oxidative stress [129] involved in the pathogenesis of skeletal malformations [130, 131], limb defects [122, 132], neural tube defects [133] and cardiovascular defects [134].

Several epidemiological studies reported an association between structural birth defects and prenatal exposure to vasoactive therapeutic drugs as aspirin [135, 136], ergotamine [137] and pseudoephedrine [136, 138]. These drugs induce a vascular disruption, disturbances in the blood circulation in the uterine or foetal placental unit or in the foetus itself, resulting in abnormal differentiation, distortion tissues and incomplete development of structures within embryonic development field [106]. The vascular disruption can also be caused by acute or chronic decreases in uterine blood flow, vascular infections or an abnormal anatomy in the uterine-placental unit. Factors, other than drugs, such as placental insufficiency, umbilical cord obstruction, disruption of newly formed vessels and embolic events may also lead to vascular disruption [139]. Congenital malformations related to vascular disruption include Poland anomaly [140], hydranencephaly/porencephaly [141], small intestinal atresia [142], gastroschisis [143] and terminal limb reductions [144].

Epidemiological studies on the association of antihypertensive drugs, such as angiotensin-converting enzyme (ACE), exposure during the first trimester of pregnancy and the risk of major congenital malformations are controversial [35, 78-80]. It is demonstrated that angiotensin receptors AT1 and AT2 are expressed very early in development (24 days of gestation), suggesting a role for angiotensin II in organogenesis [145]. Based on the expression pattern of these receptors, angiotensin II likely plays a role in the growth and differentiation of the kidney, adrenal gland, heart, liver, and all organs that are of major importance for the regulation of blood pressure later in life [145]. The potential teratogenic effect of these drugs can be produced by foetal hypotension, vascular disruption or decrease of the renal vascular tone depending on the stage of development affected by the exposure to these drugs [106, 146].



The teratogenic mechanism of known teratogen drugs can be associated with one or more mechanisms described above. A teratogenic mechanism can be common to different drugs. Consequently, usually potential teratogen drugs will increase the risk of one class of congenital malformations and thus several specific types of congenital malformations.

Most of these mechanisms are deduced from animal models and case reports and cannot always be applicable to human models and foetal mechanisms specifically. Human experimental and observational studies cannot be used to identify these mechanisms because of ethical reasons and methodological or data collection challenges. Discontinuing medication during pregnancy can be associated with a higher risk of complications in the baby. The type and the risk of major congenital malformations depend on the timing of exposure during gestation, dosage, severity of damage and the response of the foetus to the potential teratogen. A balanced ratio benefice/risk should be considered when treating mothers with potential teratogens.

## **CONCLUSION**

The definition and classification of major congenital malformations, used by surveillance systems, differ between countries and change across the time. Developed countries are characterised by a high prevalence of Down syndrome and anomalies affecting genital organs. Despite that, the causes of the majority of major congenital malformations still unknown, great progress regarding genetic factors and molecular mechanisms were noted. To decide if an agent is a teratogen, a minimum of requirements, as dosage and timing during gestation, should be verified. In general, the problem is that the proof of teratogenicity is not completed to draw a conclusion about the safety of taking a certain dosage of a drug during a specific moment of pregnancy. Moreover, the majority of data is based on animal studies, with uncertain ability to transfer preclinical results to human foetuses.

Randomized clinical trials, including pregnant women, are not possible for the majority of medications because of clinical issues and ethical concerns. There are multiple sources, based on epidemiologic studies, available to provide information on a large range of medications that can be used during pregnancy. However, inclusion and exclusion criteria used for the definition of a teratogen are not necessary the same for all teratology communities which have established different lists of medications that should be avoided during pregnancy. There are also some uncertainties about teratogenic exposures effect that are related to weakness of some epidemiologic study designs such as bias, confounding and limited statistical power.

#### **ACKNOWLEDGEMENTS**

The work presented here was carried out in collaboration between Sonia Chaabane (SC) and Anick Bérard (AB). AB and SC defined the research theme. We thank Dr. Ema Ferreira, Brigitte Martin and Caroline Morin from the IMAGE center (Info-Médicaments en Allaitement et Grossesse) for their collaboration. We thank CIHR-Quebec Training Network in Perinatal Research (QTNPR) for the student scholarship.

#### **CONFLICT OF INTEREST**

Anick Bérard and Sonia Chaabane have no potential conflicts of interest to disclose.

Table 1. Summary Table of International Prevalences of Major Congenital Malformations (MCM)

Country	The Most Prevalent MCM	Prevalence	Year
Canada [18]	Undescended testis Hypospadias Down syndrome	33.2 per 10,000 TB 26.8 per 10,000 TB 13.6 per 10,000 TB	2007
United States [15]	Down syndrome Common truncus	13.6 per 10,000 LB 0.72 per 10,000 LB	2006
Finland [18]	Down syndrome Hypospadias	30.8 per 10,000 TB and ToP 19.3 per 10,000 TB and ToP	2008
India <sup>6</sup> [18]	Anencephaly Spina bifida	13.4 per 10,000 TB and ToP 15.5 per 10,000 TB and ToP	2008
Sweden [18]	Undescended testis Down syndrome	21.6 per 10,000 TB and ToP 29.8 per 10,000 TB and ToP	2008
New Zealand [18]	Undescended testis Hypospadias	63.5 per 10,000 LB 23.6 per 10,000 LB	2008
China [21]	Cleft lip with or without cleft palate Polydactylypreaxial	13.0 per 10,000 TB 13.9 per 10,000 TB	2006
Europe [19, 20]	Congenital heart disease Anomalies of urinary system	60.5 per 10,000 TB and ToP 31.7 per 10,000 TB and ToP	1999-2008
Turkey [8]	Nervous system anomalies Cleft palate and cleft lip	31.1% among all MCM 18.6% among all MCM	2000-2004
Iran [18]	Limb reduction defects Oesophageal atresia/stenosis with or without fistula	21.7 per 10,000 LB 14,8 per 10,000 LB	2008
Japan [18]	Cleft lip with or without cleft palate Down syndrome	22.8 per 10,000 TB 12.8 per 10,000 TB	2008

\*SB: Stillbirths, LB: live births, ToP: terminations of pregnancy, TB: Total births= SB+LB.

Table 2. Periods of Structural Development and Critical Periods of Development During Pregnancy According to Organ System and Specific Types of Congenital Malformations

Organ System	Period of Structural Development (Weeks After Conception)	Major Congenital Malformation	Period of High Susceptibility to Teratogens (Weeks After Conception)
Central nervous system anomalies (CNS)	3-40 weeks	Neural Tube defect Mental retardation	3-4 weeks 3-16 weeks
Heart	3-8 weeks	Truncus arteriosus, Atrial septal defect, Ventricular septal defect	3-6 week
Respiratory system	4-40 weeks	Laryngeal atresia A tracheoesophageal fistula (TEF)	4-10 weeks 4-16 weeks
Limbs	4-8 weeks	Amelia/Meromelia	4-5 weeks or 24-36 days
Lip	5-10 weeks	Cleft lip Cleft palate	5-6 weeks 6-9 weeks
Ears	4-20 weeks	Low-set malformed ears and deafness	4-9 weeks
Eyes	4-40 weeks	Microphthalmia, cataracts, glaucoma	4-8 weeks
Teeth	6-40+ weeks	Enamel hypoplasia and staining	7-8 weeks
Genital system	7-40+ weeks	Masculinization of female genitalia	7-9 weeks
Kidneys	4-40 weeks	N/A	N/A

Source [2, 3, 71, 72].

N/A: not available.

**Table 3. Update on Known Human Teratogens Used During Pregnancy**

Type of Teratogen	Known Teratogens
Medications	<p>Amiodarone [77]            Angiotensin-converting enzyme inhibitors during 2<sup>nd</sup> and 3<sup>rd</sup> trimester § [35, 78-80]            Androgens/high doses of progesterones (progestins, ethisterone, norethisterone, oral contraceptive [3, 35])            Antiepileptic drugs (Trimethadione [3, 26, 35], <b>Valproic acid/ Divalproex</b> [3, 26, 35], Phenobarbital [81], Phenytoin (Dilantin) [3, 35], Carbamazepine [13, 35])            Benzodiazepine § [3, 82]            Bosentan (Reprotex)            Carbimazole/methimazole [35]            Corticosteroids (prednisone in systemic use) [83]  <b>Diethylstilbestrol</b> [2, 35]            Etretnate [35]            Fluconazole (&gt;400 mg/day)[84]            Gadolinium-based contrast agents (Motherisk)  <b>Isotretinoin (Acutane)</b> [3, 13, 35, 85], Tretinoin (Reprotex)/Vitamin A (10,000 Unit /day) [86, 87]            Lamotrigine † [88]            Lithium [3, 35]            Misoprostol [84, 89]            Methimazole [84, 87]            Mycophenolate mofetil [85, 89, 90]            Non-steroidal anti-inflammatory drugs [91, 92] (Ibuprofen [93], Aspirin [94]) during the 3<sup>rd</sup> trimester.            Penicillamine [35, 89] Quinine (dose dependent) [84]            Selective serotonin-reuptake inhibitor (SSRI) § [80, 95-99]  <b>Tetracycline (streptomycin)</b> (2<sup>nd</sup> and 3<sup>rd</sup> trimester) [3, 35, 89]  <b>Thalidomide</b> [3, 35]            Thiouracil [35]  <b>Tumor-inhibiting chemicals</b> ( <b>Methotrexate</b> [3, 35], Aminopterin [35])            Trimethoprim [84, 89]  <b>Warfarin</b> [3, 35, 84, 89]</p>
Maternal infections	<p><b>Cytomegalovirus infection</b> [2, 3, 26, 85]            Herpes simplex virus [3]            Human immunodeficiency virus [3]            Human parvovirus B19 [3]            Rubella infection [3, 26, 100]            Syphilis [85]            Toxoplasmosis [2, 3, 26, 85]            Treptonema pallidum [3, 26]            Varicella-Zoster virus [3, 26]</p>
Maternal lifestyle	<p>Alcohol, smoking and illicit drug use [2, 3, 26, 36-38, 53]</p>
Maternal illness	<p>Diabetes mellitus [26, 85]            Hyperthermia [76]            Phenylketonuria [85]            Uterine constriction [85]</p>

Chemicals/metals agents	Glycol ethers [101] <b>Methylmercury</b> [2, 35] <b>Organic solvents</b> [35, 102, 103] Pesticides [104, 105] Polychlorobiphenyls [3, 35] <b>Radiation</b> [2, 3, 76, 85] <b>X-ray</b> [25, 76]
-------------------------	---

\*Major known teratogens are in bold. Some of the other teratogens are considered dose-dependent-teratogens or gestational-age teratogens.

§ Controversial.

† Few data.

## REFERENCES

- [1] Health Canada. Congenital Anomalies in Canada: A Perinatal Health Report 2002. Ottawa 2002 [cited Minister of Public Works and Government Services Canada. Available from: <http://www.phacaspc.gc.ca/ccasn-rcsac/sac-cas/pdf/cas-eng.pdf>.
- [2] Altshuler K, Berg M, Frazier LM, et al. Critical Periods in Development. U.S: The Office of Children's Health Protection (OCHP) at the U.S Environmental Protection Agency (EPA) 2003.
- [3] Moore KL, Persaud TVM. Human birth defects. Before we are Born: Essentials of Embryology and Birth Defect. 7 th ed. Canada: Saunders. ELSEVIER; 2008.
- [4] Rasmussen SA, Olney RS, Holmes LB, et al. Guidelines for case classification for the national birth defects prevention study. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol 2003; 67(3): 193-201.
- [5] Botto LD, Khoury MJ, Mulinare J, et al. Periconceptional Multivitamin Use and the Occurrence of Conotruncal Heart Defects: Results From a Population-based, Case-Control Study. Pediatrics 1996; 98(5): 911-7.
- [6] Vogt G, Puhó E, Czeizel AE. Population-based case-control study of isolated congenital cataract. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol 2005; 73(12): 997-1005.
- [7] Zarocostas J. Serious birth defects kill at least three million children a year. BMJ 2006; 332(7536): 256.
- [8] Andrade SE, Gurwitz JH, Davis RL, et al. Prescription drug use in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 2004; 191(2): 398-407.
- [9] Olesen C, Steffensen FH, Nielsen GL, et al. Drug use in first pregnancy and lactation: a population-based survey among Danish women. The EUROMAP group. Eur J Clin Pharmacol 1999; 55(2): 139-44.

- [10] Engeland A, Bramness JG, Daltveit AK, et al. Prescription drug use among fathers and mothers before and during pregnancy. A population-based cohort study of 106 000 pregnancies in Norway 2004–2006. *Br J Clin Pharmacol* 2008; 65(5): 653-60.
- [11] Bakker MK, Jentink J, Vroom F, et al. Maternal medicine: Drug prescription patterns before, during and after pregnancy for chronic, occasional and pregnancy-related drugs in the Netherlands. *BJOG* 2006; 113(5): 559-68.
- [12] Mitchell AA. Systematic Identification of Drugs That Cause Birth Defects — A New Opportunity. *N Engl J Med* 2003; 349(26): 2556- 9.
- [13] Mitchell AA. Adverse Drug Reactions In Utero: Perspectives on Teratogens and Strategies for the Future. *Clin Pharmacol Ther* 2011; 89(6): 781-3.
- [14] Finer LB, Zolna MR. Unintended pregnancy in the United States: incidence and disparities, 2006. *Contraception* 2011; 84(5): 478-85.
- [15] Parker SE, Mai CT, Canfield MA, et al. Updated national birth prevalence estimates for selected birth defects in the United States, 2004–2006. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2010; 88(12):1008-16.
- [16] Temtamy SA, Kandil MR, Demerdash AM, et al. An epidemiological/genetic study of mental subnormality in Assiut Governorate, Egypt. *Clin Genet* 1994; 46(5): 347-51.
- [17] Tomatir AG, Demirhan H, Sorkun HC, et al. Major congenital anomalies: a five-year retrospective regional study in Turkey. *Genet Mol Res* 2009; 8(1): 19-27.
- [18] The International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research (ICBDSR). The Annual Report 2010 of the ICBDSR with the data of 2008: The center of the International



Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research. 2010. Available from: <http://www.icbdsr.org/filebank/documents/ar2005/Report2010.pdf>.

[19] Loane M, Dolk H, Kelly A, et al. Paper 4: EUROCAT statistical monitoring: Identification and investigation of ten year trends of congenital anomalies in Europe. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2011; 91(S1): S31-S43.

[20] EUROCAT. European Surveillance of Congenital Anomalies (EUROCAT); Final Activity Report 2002-2003. 2003.

[21] The International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research (ICBDSR). The Annual Report 2008 of the ICBDSR with the data of 2006-2008; 7 (ISSN 0743-5703). Available from: <http://www.icbdsr.org/filebank/documents/ar2005/Report2010.pdf>.

[22] Rothman KJ, Greenland S, Lash TL. *Modern Epidemiology*. 2nd ed: Lippincott Williams et Wilkins; 2008.

[23] Scholl TO, Johnson WG. Folic acid: influence on the outcome of pregnancy. *Am J Clin Nutr* 2000; 71(5): 1295S-303S.

[24] Wilson RD, Johnson JA, Wyatt P, et al. Pre-conceptional vitamin/folic acid supplementation 2007: the use of folic acid in combination with a multivitamin supplement for the prevention of neural tube defects and other congenital anomalies. *J Obstet Gynaecol Can* 2007; 29(12): 1003-26.

[25] EUROCAT. EUROCAT Special Report: A Review of Environmental Risk Factors for Congenital Anomalies. University of Ulster: EUROCAT Central Registry; 2004. Available from: <http://www.eurocatnetwork.eu/preventionandriskfactors/riskfactorsreview>.

[26] Corsello G, Giuffrè M. Congenital malformations. *Journal of Maternal Fetal and Neonatal Medicine* 2012; 25(S1): 25-9.

- [27] Fauque P, Jouannet P, Jammes H. Empreinte parentale et Assistance médicale à la procréation. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* 2008; 36(11): 1139-46.
- [28] Okano M, Bell DW, Haber DA, et al. DNA Methyltransferases Dnmt3a and Dnmt3b Are Essential for De Novo Methylation and Mammalian Development. *Cell* 1999; 99(3): 247-57.
- [29] Piedrahita JA. The role of imprinted genes in fetal growth abnormalities. *Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology* 2011; 91(8): 682-92.
- [30] Wilson VL, Smith RA, Ma S, et al. Genomic 5-methyldeoxycytidine decreases with age. *J Biol Chem* 1987; 262(21): 9948-51.
- [31] Aguilera O, Fernández AF, Muñoz A, et al. Epigenetics and environment: a complex relationship. *J Appl Physiol* 2010; 109(1): 243-51.
- [32] Grönniger E, Weber B, Heil O, et al. Aging and Chronic Sun Exposure Cause Distinct Epigenetic Changes in Human Skin. *PLoS Genet* 2010; 6(5): e1000971.
- [33] Dubrova YE, Grant G, Chumak AA, et al. Elevated Minisatellite Mutation Rate in the Post-Chernobyl Families from Ukraine. *Am J Hum Genet* 2002; 71(4): 801-9.
- [34] von Kreybig T, Czok G. [Teratogenic and mutagenic studies with caffeine in the animal experiment]. *Z Ernährungswiss* 1976; 15(1): 64-70. Teratogenetische und mutagenetische Untersuchungen mit Coffein im Tierexperiment.
- [35] Fisher BMDP, Rose NCM, Carey JCMM. Principles and Practice of Teratology for the Obstetrician. *Clin Obstet Gynecol* 2008; 51(1): 106-18.
- [36] Shaw GM, Velie EM, Morland KB. Parental Recreational Drug Use and Risk for Neural Tube Defects. *Am J Epidemiol* 1996; 144(12): 1155-60.
- [37] Steinberger EK, Ferencz C, Loffredo CA. Infants with single ventricle: A population-based epidemiological study. *Teratology* 2002; 65(3): 106-15.

- [38] Williams LJ, Correa A, Rasmussen S. Maternal lifestyle factors and risk for ventricular septal defects. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2004; 70(2): 59-64.
- [39] Wyszynski DF, Duffy DL, Beaty TH. Maternal Cigarette Smoking and Oral Clefts: A Meta-analysis. *Cleft Palate Craniofac J* 1997; 34(3): 206-10.
- [40] Zwink N, Jenetzky E, Brenner H. Parental risk factors and anorectal malformations: systematic review and meta-analysis. *Orphanet J Rare Dis* 2011; 6: 25.
- [41] Caspers KM, Oltean C, Romitti PA, et al. Maternal periconceptional exposure to cigarette smoking and alcohol consumption and congenital diaphragmatic hernia. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2010; 88(12): 1040-9.
- [42] Baardman ME, Kerstjens-Frederikse WS, Corpeleijn E, et al. Combined adverse effects of maternal smoking and high body mass index on heart development in offspring: evidence for interaction? *Heart* 2012; 98(6): 474-9.
- [43] O'Connor MJ, topic ed. Fetal alcohol spectrum disorders - Synthesis. In: Tremblay RE BM, Peters RDeV, editor. *Encyclopedia on Early Childhood Development* [online]. Montreal, Quebec: Centre of Excellence for Early Childhood Development and Strategic Knowledge Cluster on Early Child Development; 2011: i-iv.
- [44] Floyd RL, Sidhu JS. Monitoring prenatal alcohol exposure. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2004; 127C(1): 3-9.
- [45] Mateja WA, Nelson DB, Kroelinger CD, et al. The association between maternal alcohol use and smoking in early pregnancy and congenital cardiac defects. *J Womens Health (Larchmt)* 2012; 21(1): 26-34.
- [46] O'Leary CM, Nassar N, Kurinczuk JJ, et al. Prenatal Alcohol Exposure and Risk of Birth Defects. *Pediatrics* 2010; 126(4): e843-e50.

- [47] Rosett HL, Ouellette EM, Weiner L, et al. Therapy of heavy drinking during pregnancy. *Obstet Gynecol* 1978; 51(1): 41-6.
- [48] Substance Abuse and Mental Health Services Administration (SAMHSA). Results from the 2010 National Survey on Drug Use and Health: Summary of National Findings. United States: Substance Abuse and Mental Health Services Administration (SAMHSA), Services DoHaH; 2011 19 April 2012. Report No.: Contract No.: HHS Publication No. (SMA) 11-4658.
- [49] Messiah SE, Miller TL, Lipshultz SE, et al. Potential latent effects of prenatal cocaine exposure on growth and the risk of cardiovascular and metabolic disease in childhood. *Prog Pediatr Cardiol* 2011; 31(1): 59-65.
- [50] Forrester MB, Merz RD. Risk of Selected Birth Defects with Prenatal Illicit Drug Use, Hawaii, 1986–2002. *J Toxicol Environ Health A* 2006; 70(1): 7-18.
- [51] Källén BAJ. Methodological issues in the epidemiological study of the teratogenicity of drugs. *Congenital Anomalies* 2005; 45(2): 44-51.
- [52] Gardner JS, Guyard-Boileau B, Alderman BW, et al. Maternal exposure to prescription and non-prescription pharmaceuticals or drugs of abuse and risk of craniosynostosis. *Int J Epidemiol* 1998; 27(1): 64-7.
- [53] Beaty TH, Wang H, Hetmanski JB, et al. A Case-Control Study of Nonsyndromic Oral Clefts in Maryland. *Ann Epidemiol* 2001; 11(6):434-42.
- [54] Torfs CP, Velie EM, Oechsli FW, et al. A population-based study of gastroschisis: demographic, pregnancy, and lifestyle risk factors. *Teratology* 1994; 50(1): 44-53.
- [55] Lipshultz SE, Frassica JJ, Orav EJ. Cardiovascular abnormalities in infants prenatally exposed to cocaine. *J Pediatr* 1991; 118(1): 44-51.

- [56] Kuehl KS, Loffredo C. Risk factors for heart disease associated with abnormal sidedness. *Teratology* 2002; 66(5): 242-8.
- [57] McElhatton PR, Bateman DN, Evans C, et al. Congenital anomalies after prenatal ecstasy exposure. *Lancet* 1999; 354(9188): 1441-2.
- [58] Peck JD, Leviton A, Cowan LD. A review of the epidemiologic evidence concerning the reproductive health effects of caffeine consumption: A 2000–2009 update. *Food Chem Toxicol* 2010; 48(10): 2549-76.
- [59] Mongraw-Chaffin ML, Cohn BA, Cohen RD, et al. Maternal Smoking, Alcohol Consumption, and Caffeine Consumption during Pregnancy in Relation to a Son's Risk of Persistent Cryptorchidism: A Prospective Study in the Child Health and Development Studies Cohort, 1959–1967. *Am J Epidemiol* 2008; 167(3): 257-61.
- [60] Miller EA, Manning SE, Rasmussen SA, et al. Maternal exposure to tobacco smoke, alcohol and caffeine, and risk of anorectal atresia: National Birth Defects Prevention Study 1997–2003. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2009; 23(1): 9-17.
- [61] Goh YI, Bollano E, Einarson TR, et al. Prenatal multivitamin supplementation and rates of congenital anomalies: a meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Can* 2006; 28(8): 680-9.
- [62] Candito M, Rivet R, Herbeth B, et al. Nutritional and genetic determinants of vitamin B and homocysteine metabolisms in neural tube defects: A multicenter case–control study. *Am J Med Genet A* 2008; 146A(9): 1128-33.
- [63] Lumley J, Watson L, Watson M, et al. Periconceptional supplementation with folate and/or multivitamins for preventing neural tube defects. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2011; (4). Available from: <http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clsysrev/articles/CD001056/frame.html>.

- [64] Zhang H-Y, Luo G-A, Liang Q-L, et al. Neural tube defects and disturbed maternal folate- and homocysteine-mediated one-carbon metabolism. *Exp Neurol* 2008; 212(2): 515-21.
- [65] Czeizel AE. Prevention of congenital abnormalities by periconceptional multivitamin supplementation. *BMJ* 1993; 306(6893): 1645-8.
- [66] Shaw GM, O'Malley CD, Wasserman CR, et al. Maternal periconceptional use of multivitamins and reduced risk for conotruncal heart defects and limb deficiencies among offspring. *Am J Med Genet* 1995; 59(4): 536-45.
- [67] Czeizel AE, Dudas I, Paput L, et al. Prevention of neural-tube defects with periconceptional folic acid, methylfolate, or multivitamins? *Ann Nutr Metab* 2011; 58(4): 263-71.
- [68] De-Regil Luz M, Fernández-Gaxiola Ana C, Dowswell T, et al. Effects and safety of periconceptional folate supplementation for preventing birth defects. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2010; (10). Available from: <http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clsysrev/articles/CD007950/frame.html>.
- [69] Preventive Services Task Force US. Folic Acid for the Prevention of Neural Tube Defects: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med* 2009; 150(9): 626-31.
- [70] Buehler BA, Conover B, Andres RL. Teratogenic potential of cocaine. *Semin Perinatol* 1996; 20(2): 93-8.
- [71] Rice D, Barone S, Jr. Critical periods of vulnerability for the developing nervous system: evidence from humans and animal models. *Environ Health Perspect* 2000; 108 Suppl 3: 511-33.
- [72] Moore KL, Persaud TVM. *The Developing Human: clinically oriented embryology*. USA: Elsevier Science; 2003. 560 p.

- [73] Adam MP, Polifka JE, Friedman JM. Evolving knowledge of the teratogenicity of medications in human pregnancy. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2011; 157(3): 175-82.
- [74] Wilson JG, Fraser CF. *Handbook of teratology : General Principles and Etiology*. New York: Plenum Press; 1977. 476 p.
- [75] Lo WY, Friedman JM. Teratogenicity of recently introduced medications in human pregnancy. *Obstet Gynecol* 2002; 100(3): 465-73.
- [76] NRC. Committee on Developmental Toxicology Board on Environmental Studies Toxicology National Research Council: *Scientific Frontiers in Developmental Toxicology and Risk Assessment: The National Academies Press*; 2000.
- [77] Bartalena L, Bogazzi F, Braverman LE, et al. Effects of amiodarone administration during pregnancy on neonatal thyroid function and subsequent neurodevelopment. *J Endocrinol Invest* 2001; 24(2): 116-30.
- [78] Walfisch A, Al-maawali A, Moretti ME, et al. Teratogenicity of angiotensin converting enzyme inhibitors or receptor blockers. *J Obstet Gynaecol* 2011; 31(6): 465-72.
- [79] Cooper WO, Hernandez-Diaz S, Arbogast PG, et al. Major Congenital Malformations after First-Trimester Exposure to ACE Inhibitors. *N Engl J Med* 2006; 354(23): 2443-51.
- [80] Wilffert B, Altena J, Tijink L, et al. Pharmacogenetics of drug-induced birth defects: what is known so far? *Pharmacogenomics* 2011; 12(4): 547-58.
- [81] Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, et al. Dose-dependent risk of malformations with antiepileptic drugs: an analysis of data from the EURAP epilepsy and pregnancy registry. *Lancet Neurol* 2011; 10(7): 609-17.
- [82] Sharma A, Sayeed N, Khees CR, et al. High dose zolpidem induced fetal neural tube defects. *Curr Drug Saf* 2011; 6(2): 128-9.

- [83] Park-Wyllie L, Mazzotta P, Pastuszak A, et al. Birth defects after maternal exposure to corticosteroids: prospective cohort study and meta-analysis of epidemiological studies. *Teratology* 2000; 62(6): 385-92.
- [84] Briggs G, Freeman R, Yaffe S. *Drugs in pregnancy and lactation: A Reference Guide to Fetal and Neonatal Risk* 8e ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Lippincott Williams and Wilkins; 2008.
- [85] Parisi MA, Spong CY, Zajicek A, et al. We don't know what we don't study: The case for research on medication effects in pregnancy. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2011; 157(3): 247-50.
- [86] Briggs G, Nageotte M. Fatal fetal outcome with the combined use of valsartan and atenolol. *Ann Pharmacother* 2001; 35(7): 859-61.
- [87] Obi-an S, Scialli AR. Teratogenic exposures. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2011; 157(3): 150-69.
- [88] Holmes LB, Westgate M-N. Inclusion and exclusion criteria for malformations in newborn infants exposed to potential teratogens. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2011; 91(9): 807-12.
- [89] Ferreira E, Martin B, Morin C. *Grossesse et Allaitement: Guide Thérapeutique*. Éditions du CHU Sainte-Justine, 4e trimestre 2007 ed. Montréal, Québec, CANADA: Hopital Sainte-Justine, Direction de l'enseignement; 2012. 702 p.
- [90] Carey JC, Martinez L, Balken E, et al. Determination of human teratogenicity by the astute clinician method: Review of illustrative agents and a proposal of guidelines. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2009; 85(1): 63-8.



- [91] Ofori B, Oraichi D, Blais L, et al. Risk of congenital anomalies in pregnant users of non-steroidal anti-inflammatory drugs: a nested case-control study. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol* 2006; 77(4): 268-79.
- [92] Ericson A, Källén BAJ. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in early pregnancy. *Reprod Toxicol* 2001; 15(4): 371-5.
- [93] Ferencz C, Correa-Villasenor A, Loffredo C, et al. Genetic and Environmental Risk Factors of Major Cardiovascular Malformations: The Baltimore-Washington Infant Study: 1981-1989. *Perspective in Pediatric Cardiology* 5. Amonk, NY: Futura Publishing Company, Inc; 1997.
- [94] Abe K, Honein MA, Moore CA. Maternal febrile illnesses, medication use, and the risk of congenital renal anomalies. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2003; 67(11): 911-8.
- [95] Alwan S, Reefhuis J, Rasmussen SA, et al. Use of Selective Serotonin-Reuptake Inhibitors in Pregnancy and the Risk of Birth Defects. *N Engl J Med* 2007; 356(26): 2684-92.
- [96] Källén BAJ, Otterblad Olausson P. Maternal use of selective serotonin re-uptake inhibitors in early pregnancy and infant congenital malformations. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2007; 79(4): 301-8.
- [97] Louik C, Lin AE, Werler MM, et al. First-Trimester Use of Selective Serotonin-Reuptake Inhibitors and the Risk of Birth Defects. *N Engl J Med* 2007; 356(26): 2675-83.
- [98] Berard A, Sheehy O, Damase-Michel C, et al. Paroxetine use during pregnancy and perinatal outcomes including types of cardiac malformations in Quebec and France: a short communication. *Curr Drug Saf* 2012; 7(3): 207-10.
- [99] Simoncelli M, Martin BZ, Berard A. Antidepressant use during pregnancy: a critical systematic review of the literature. *Curr Drug Saf* 2010; 5(2): 153-70.

- [100] Miller E, Craddock-Watson JE, Pollock TM. Consequences of confirmed maternal rubella at successive stages of pregnancy. *Lancet* 1982; 2(8302): 781-4.
- [101] Cordier S, Bergeret A, Goujard J, et al. Congenital Malformations and Maternal Occupational Exposure to Glycol Ethers. *Epidemiology* 1997; 8(4): 355-63.
- [102] Khattak S, K-Moghtader G, McMartin K, et al. Pregnancy Outcome Following Gestational Exposure to Organic Solvents. *J Am Med Assoc* 1999; 281(12): 1106-9.
- [103] McMartin KI, Chu M, Kopecky E, et al. Pregnancy outcome following maternal organic solvent exposure: A meta-analysis of epidemiologic studies. *Am J Ind Med* 1998; 34(3): 288-92.
- [104] Filkins K. Pesticides. *Reproductive Hazards of the Workplace*; Frazier LM, Hage ML, eds. New York: John Wiley & Sons; 1998. p. 192-256.
- [105] Kristensen P, Irgens LM, Andersen A, et al. Birth Defects among Offspring of Norwegian Farmers, 1967-1991. *Epidemiology* 1997; 8(5): 537-44.
- [106] van Gelder MMHJ, van Rooij IALM, Miller RK, et al. Teratogenic mechanisms of medical drugs. *Hum Reprod Update* 2010; 16(4): 378-94.
- [107] Wilcox AJ, Lie RT, Solvoll K, et al. Folic acid supplements and risk of facial clefts: national population-based case-control study. *BMJ* 2007; 334(7591): 464.
- [108] van Rooij IALM, Vermeij-Keers C, Kluijtmans LAJ, et al. Does the Interaction between Maternal Folate Intake and the Methylenetetrahydrofolate Reductase Polymorphisms Affect the Risk of Cleft Lip with or without Cleft Palate? *Am J Epidemiol* 2003; 157(7): 583-91.
- [109] Czeizel AE. Periconceptional Folic Acid-Containing Multivitamin Supplementation for the Prevention of Neural Tube Defects and Cardiovascular Malformations. *Ann Nutr Metab* 2011; 59(1): 38-40.

- [110] Czeizel AEa, Banhidy Fb. Vitamin supply in pregnancy for prevention of congenital birth defects. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2011; 14(3): 291-6.
- [111] Nishibatake M, Kirby M, Van Mierop L. Pathogenesis of persistent truncus arteriosus and dextroposed aorta in the chick embryo after neural crest ablation. *Circulation* 1987; 75(1): 255-64.
- [112] Chai Y, Maxson RE. Recent advances in craniofacial morphogenesis. *Dev Dyn* 2006; 235(9): 2353-75.
- [113] Morini F, Cozzi DA, Ilari M, et al. Pattern of cardiovascular anomalies associated with esophageal atresia: support for a caudal pharyngeal arch neurocristopathy. *Pediatr Res* 2001; 50(5): 565-8.
- [114] Otten C, Migliazza L, Xia H, et al. Neural crest-derived defects in experimental esophageal atresia. *Pediatr Res* 2000; 47(2): 178-83.
- [115] Duester G. Families of retinoid dehydrogenases regulating vitamin A function. *Eur J Biochem* 2000; 267(14): 4315-24.
- [116] Christiansen S, Scholze M, Axelstad M, et al. Combined exposure to anti-androgens causes markedly increased frequencies of hypospadias in the rat. *Int J Androl* 2008; 31(2): 241-8.
- [117] Suk Kim K, Torres Jr CR, Yucel S, et al. Induction of hypospadias in a murine model by maternal exposure to synthetic estrogens. *Environ Res* 2004; 94(3): 267-75.
- [118] Swan SH, Main KM, Liu F, et al. Decrease in anogenital distance among male infants with prenatal phthalate exposure. *Environ Health Perspect* 2005; 113(8): 1056-61.
- [119] Giwercman A, Rylander L, Lundberg Giwercman Y. Influence of endocrine disruptors on human male fertility. *Reprod Biomed Online* 2007; 15(6): 633-42.

- [120] Storgaard L, Bonde JP, Olsen J. Male reproductive disorders in humans and prenatal indicators of estrogen exposure. A review of published epidemiological studies. *Reprod Toxicol* 2006; 21(1): 4-15.
- [121] Martin OV, Shialis T, Lester JN, et al. Testicular dysgenesis syndrome and the estrogen hypothesis: a quantitative meta-analysis. *Environ Health Perspect* 2008; 116(2): 149-57.
- [122] Therapontos C, Erskine L, Gardner ER, et al. Thalidomide induces limb defects by preventing angiogenic outgrowth during early limb formation. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2009; 106(21): 8573-8.
- [123] Hansen JM, Harris C. A novel hypothesis for thalidomide-induced limb teratogenesis: redox misregulation of the NF-kappaB pathway. *Antioxid Redox Signal* 2004; 6(1): 1-14.
- [124] Winn LM, Wells PG. Evidence for embryonic prostaglandin H synthase-catalyzed bioactivation and reactive oxygen species-mediated oxidation of cellular macromolecules in phenytoin and benzo[a]pyrene teratogenesis. *Free Radic Biol Med* 1996; 22(4): 607-21.
- [125] Defoort EN, Kim PM, Winn LM. Valproic Acid Increases Conservative Homologous Recombination Frequency and Reactive Oxygen Species Formation: A Potential Mechanism for Valproic Acid-Induced Neural Tube Defects. *Mol Pharmacol* 2006; 69(4): 1304-10.
- [126] Danielsson BR, Sköld A-C, Johansson A, et al. Teratogenicity by the hERG potassium channel blocking drug almokalant: use of hypoxia marker gives evidence for a hypoxia-related mechanism mediated via embryonic arrhythmia. *Toxicol Appl Pharmacol* 2003; 193(2): 168-76.
- [127] Scholl TO. Iron status during pregnancy: setting the stage for mother and infant. *Am J Clin Nutr* 2005; 81(5): 1218S-22S.

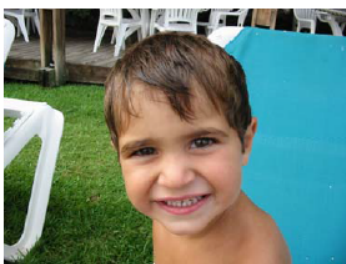
- [128] Kovacic P, Jacintho JD. Reproductive toxins: pervasive theme of oxidative stress and electron transfer. *Curr Med Chem* 2001; 8(7): 863-92.
- [129] Zaken V, Kohen R, Ornoy A. The development of antioxidant defense mechanism in young rat embryos in vivo and in vitro. *Early Pregnancy* 2000; 4(2): 110-23.
- [130] Yan J, Hales BF. Depletion of Glutathione Induces 4- Hydroxynonenal Protein Adducts and Hydroxyurea Teratogenicity in the Organogenesis Stage Mouse Embryo. *J Pharmacol Exp Ther* 2006; 319(2): 613-21.
- [131] Sahambi SK, Hales BF. Exposure to 5-Bromo-2'-deoxyuridine induces oxidative stress and activator protein-1 DNA binding activity in the embryo. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2006; 76(8): 580-91.
- [132] Fantel AG, Person RE. Involvement of Mitochondria and Other Free Radical Sources in Normal and Abnormal Fetal Development. *Ann N Y Acad Sci* 2002; 959(1): 424-33.
- [133] Ryu S, Kohen R, Samuni A, et al. Nitroxide radicals protect cultured rat embryos and yolk sacs from diabetic-induced damage. *Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology* 2007; 79(8): 604-11.
- [134] Wellfelt K, Sköld A-C, Wallin A, et al. Teratogenicity of the class III antiarrhythmic drug almokalant. Role of hypoxia and reactive oxygen species. *Reprod Toxicol* 1999; 13(2): 93-101.
- [135] Kozer E, Nikfar S, Costei A, et al. Aspirin consumption during the first trimester of pregnancy and congenital anomalies: A metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187(6): 1623-30.
- [136] Werler MM, Sheehan JE, Mitchell AA. Maternal Medication Use and Risks of Gastroschisis and Small Intestinal Atresia. *Am J Epidemiol* 2002; 155(1): 26-31.

- [137] Smets K, Zecic A, Willems J. Ergotamine as a Possible Cause of Möbius Sequence: Additional Clinical Observation. *J Child Neurol* 2004; 19(5): 398.
- [138] Werler MM, Sheehan JE, Hayes C, et al. Vasoactive exposures, vascular events, and hemifacial microsomia. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2004; 70(6): 389-95.
- [139] Van Allen MI. Structural anomalies resulting from vascular disruption. *Pediatr Clin North Am* 1992; 39(2): 255-77.
- [140] Puvabanditsin S, Garrow E, Augustin G, et al. Poland-Möbius syndrome and cocaine abuse: A relook at vascular etiology. *Pediatr Neurol* 2005; 32(4): 285-7.
- [141] Mittelbronn M, Beschorner R, Schittenhelm J, et al. Multiple thromboembolic events in fetofetal transfusion syndrome in triplets contributing to the understanding of pathogenesis of hydranencephaly in combination with polymicrogyria. *Hum Pathol* 2006; 37(11): 1503-7.
- [142] Cragan JD, Martin ML, Waters GD, et al. Increased risk of small intestinal atresia among twins in the United States. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1994; 148(7): 733-9.
- [143] Komuro H, Watanabe M, Matoba K, et al. Gastroschisis with omphalomesenteric artery remnant, colonic atresia and arthrogryposis multiplex congenita. *Eur J Pediatr Surg* 2003; 13(5): 334-6.
- [144] Hoyme HE, Jones KL, Van Allen MI, et al. Vascular pathogenesis of transverse limb reduction defects. *J Pediatr* 1982; 101(5): 839-43.
- [145] Schutz S, Le Moullec JM, Corvol P, et al. Early expression of all the components of the renin-angiotensin-system in human development. *Am J Pathol* 1996; 149(6): 2067-79.
- [146] Shotan A, Widerhorn J, Hurst A, et al. Risks of angiotensin-converting enzyme inhibition during pregnancy: Experimental and clinical evidence, potential mechanisms, and recommendations for use. *Am J Med* 1994; 96(5): 451-6.

## ANNEXE 2 : Questionnaires auto-administré en français et en anglais pour l'étude 1 et 2



Étude  
TWINPREG



Pour plus d'information, vous pouvez nous contacter aux numéros suivants:

De Montréal:  
(514) 345-4931, poste 7780

Extérieur de Montréal:  
1 (866) 220-2654  
(Sans frais)



ÉTUDE QUÉBÉCOISE SUR LES  
PRÉDICTEURS DE GROSSESSES SIMPLES  
ET MULTIPLES

Chère Madame,

Merci d'avoir choisi de remplir ce questionnaire. Votre décision est très appréciée et contribuera à améliorer le bien-être des mères et de leurs bébés.

### IMPORTANT

Les questions font référence à la grossesse dont l'accouchement a eu lieu :



L'équipe de recherche vous remercie de votre participation!



HÔPITAL  
SAINTE-JUSTINE



IMPORTANT

Toutes les questions font référence à la grossesse identifiée en page 1

1. Est-ce votre première grossesse?  Oui  Non

Si Non :

Nombre de grossesses (incluant celle-ci) \_\_\_\_\_

Nombre d'accouchements (incluant celui-ci) \_\_\_\_\_

Nombre de fausses-couches \_\_\_\_\_

Nombre d'avortements planifiés pour des raisons génétiques \_\_\_\_\_

2. Suite à cette grossesse, avez-vous donné naissance à:

- Un seul bébé
- Des jumeaux
  - Identiques (monozygotes)
  - Non-identiques (hétérozygotes)
  - Je ne sais pas
- Des triplets  Jumeaux + un bébé  Trois singletons  Je ne sais pas
- Des quadruplés
- Plus que quatre, s'il vous plaît, spécifiez le nombre \_\_\_\_\_

3. Cette grossesse est-elle le résultat d'une grossesse planifiée?  Oui  Non

Si Oui, combien de temps vous a-t-il été nécessaire pour devenir enceinte?

- Moins de 6 mois
- 6-12 mois
- 12-24 mois
- Plus de 24 mois





4. Durant votre grossesse, avez-vous souffert des conditions suivantes :  
(Cocher toutes celles qui s'appliquent)

- Diabète
- Hypertension
- Saignement Si oui, spécifiez :  Placenta abruptio
  - Placenta previa
  - Perte d'un jumeau
  - Autre raison, spécifiez \_\_\_\_\_
- Amniocentèse
- Réduction sélective d'embryons :  
Si oui, combien d'embryons ont été enlevés \_\_\_\_\_
- Réduction spontanée d'embryons :  
Si oui, combien d'embryons ont été perdus \_\_\_\_\_
- Rupture prématurée des membranes
- Aucune de ces conditions

5. Est-ce que cette grossesse s'est produite immédiatement après un cycle de traitements de fertilité?

- Non **Si Non, s'il vous plaît veuillez vous rendre à la page 13, question numéro 13**
- Oui

Si oui, connaissez-vous la cause des problèmes de fertilité?  
(Choisissez toutes les causes qui s'appliquent)

- Féminines
- trompes de Fallope (blocage ou dysfonction des trompes)
  - Dysfonction de l'ovulation /anovulation
  - SOPK (syndrome des ovaires polykystiques)
  - Endométriose
  - Réduction de la réserve des ovaires / aménorrhée hypo-œstrogénique (spontanée ou à la suite d'un traitement pour un cancer)
  - Anomalies du mucus cervical (mucus cervical hostile, insuffisance de mucus cervical)
  - Malformation de l'utérus
  - Autres causes féminines, s'il vous plaît spécifiez \_\_\_\_\_
- Masculine
- Absence de sperme
  - Échec au dépôt du sperme (dysfonction érectile/éjaculatoire)
  - Anomalies du sperme (très peu de sperme ou un sperme de faible qualité)
  - Autres causes masculines, s'il vous plaît spécifiez \_\_\_\_\_
- Pas de raison connue



6. Pour cette grossesse quel traitement de fertilité avez-vous utilisé?  
(S'il vous plaît. choisir tous les traitements qui s'appliquent)

Stimulation ovarienne (médicament induisant l'ovulation)

Insémination intra-utérine (IUI)

Fécondation in vitro (IVF), Si oui :

Protocole long

Protocole court

Protocole antagoniste

Cycle naturel

Autre, spécifiez : \_\_\_\_\_

ICSI, Si oui :

Protocole long

Protocole court

Protocole antagoniste

Cycle naturel

Autre, spécifiez : \_\_\_\_\_

IVM (stimulation des ovaires et maturation in vitro)

Éclosion assistée

Autres techniques de procréation médicalement assistée :

(GIFT (technique de transfert tubaire des gamètes), ZIFT (transfert tubaire de zygote), etc),  
s'il vous plaît, spécifiez \_\_\_\_\_

7. Pour cette grossesse et ce traitement de fertilité, avez-vous utilisé le sperme de votre conjoint?  Oui  Non

8. Pour cette grossesse et ce traitement de fertilité :

8.1 Vos propres ovocytes ont-ils été utilisés?  Oui  Non

8.2 Des embryons frais ont été transférés?  Oui  Non

Si, oui : Combien d'embryons ont été transférés? \_\_\_\_\_

Y a-t-il eu congélation d'embryons surnuméraires?  Oui  Non

Si, oui, veuillez préciser le nombre : \_\_\_\_\_

8.3 Des embryons issus de la congélation ont été transférés?  Oui  Non

Si, oui : Combien d'embryons ont été transférés? \_\_\_\_\_

8.4 Des embryons d'un donneur ont-été utilisés?  Oui  Non

Si, oui : Combien d'embryons ont été transférés? \_\_\_\_\_

9. Qui a prescrit le(s) traitement(s) pour cette grossesse?

- Omnipraticien ou Médecin de famille
- Obstétricien-gynécologue
- Spécialiste en fertilité
- Autre, s'il vous plaît spécifiez \_\_\_\_\_

Dans quelle municipalité pratiquait le médecin ayant prescrit le traitement?

Municipalité \_\_\_\_\_

10. Afin d'obtenir **cette** grossesse combien de cycles des traitements suivants avez-vous utilisé? (s'il vous plaît indiquer tout ce qui s'applique)

- Stimulation ovarienne  
Nombre de cycles \_\_\_\_\_
- Insémination intra-utérine (IUI)  
Nombre de cycles \_\_\_\_\_
- Fécondation in vitro (IVF)  
Nombre de cycles \_\_\_\_\_
- ICSI  
Nombre de cycles \_\_\_\_\_
- IVM (stimulation des ovaires et maturation in vitro)  
Nombre de cycles \_\_\_\_\_
- Autres techniques de procréation médicalement assistée (GIFT, ZIFT, etc.),  
s'il vous plaît spécifiez \_\_\_\_\_  
Nombre de cycles \_\_\_\_\_

11. Au cours des traitements de fertilité (avant que vous deveniez enceinte) avez-vous effectué (s'il vous plaît indiquer tout ce qui s'applique)

- Graphique de votre température basale
- Ultrasons afin d'évaluer la réponse ovarienne aux traitements
- Analyse de sang pour mesurer le niveau hormonal
- Test urinaire pour détecter l'ovulation



12. Quels médicaments avez-vous utilisé au cours des traitements de fertilité qui ont abouti à cette grossesse (s'il vous plaît indiquer tout ce qui s'applique)?

Clomid®



Combien de pilules par jour \_\_\_\_\_ Combien de jours \_\_\_\_\_

Serophene®



Combien de pilules par jour \_\_\_\_\_ Combien de jours \_\_\_\_\_

Femera®



Combien de pilules par jour \_\_\_\_\_ Combien de jours \_\_\_\_\_

O Tamoxifen®



Combien de pilules par jour \_\_\_\_\_ Combien de jours \_\_\_\_\_

O Ovidrel®



Nombre total d'unités internationales pour cette grossesse : \_\_\_\_\_

O Gonadotrophine Chorionique®



Nombre total d'unités internationales pour cette grossesse : \_\_\_\_\_

O Cetrotide®



Dose totale durant cette grossesse : \_\_\_\_\_ (mg)

O Orgalutran®



Dose totale durant cette grossesse : \_\_\_\_\_ (mg)

O Lupron®



O Synarel®



O Superfact®



O Repronex®



Nombre total d'unités internationales pour cette grossesse : \_\_\_\_\_

O Menopur®



Nombre total d'unités internationales pour cette grossesse : \_\_\_\_\_

O Bravelle® (une infirmière aurait injecté ce médicament)



Nombre total d'unités internationales pour cette grossesse : \_\_\_\_\_

O Gonal-F®



Nombre total d'unités internationales pour cette grossesse : \_\_\_\_\_

O Luveris®



Nombre total d'unités internationales pour cette grossesse : \_\_\_\_\_

O Puregon®



Nombre total d'unités internationales pour cette grossesse : \_\_\_\_\_



Autres traitements:

O Suppositoires de progestérone

O Prometrium®



O Crinone®



O Progestérone injectable

O Estrace®



O Dostinex®



O Parlodel®



Medrol®



Doxycycline®



Autres traitements: veuillez spécifier:

---

---

---

13. Avez-vous consommé:  Continuez ici

Glumetza®

13.1.1 Combien de semaines/mois de traitement **avant** de devenir enceinte \_\_\_/\_\_\_ sem/mois

13.1.2 Quelle était la dose journalière (**avant votre grossesse**) \_\_\_\_\_ mg

13.2.1 Combien de semaines/mois de traitement **après** votre diagnostic de grossesse \_\_\_/\_\_\_ sem/mois

13.2.2 Quelle était la dose journalière (**après votre diagnostic de grossesse**) \_\_\_\_\_ mg

Metformine

13.3.1 Combien de semaines/mois de traitement **avant** de devenir enceinte \_\_\_/\_\_\_ sem/mois

13.3.2 Quelle était la dose journalière (**avant votre grossesse**) \_\_\_\_\_ mg

13.4.1 Combien de semaines/mois de traitement **après** votre diagnostic de grossesse \_\_\_/\_\_\_ sem/mois

13.4.2 Quelle était la dose journalière (**après votre diagnostic de grossesse**) \_\_\_\_\_ mg

14. Avez-vous consommé:

Acide folique seul      Si oui :       0.4 mg       1 mg/d       5 mg/d

14.1.1 Combien de semaines/mois de traitement **avant** de devenir enceinte \_\_\_/\_\_\_ sem/mois

14.1.2 Combien de semaines/mois de traitement **après** votre diagnostic de grossesse \_\_\_/\_\_\_ sem/mois

Multivitamines      Si oui, spécifiez :

PregVit

14.2.1 Combien de semaines/mois de traitement **avant** de devenir enceinte \_\_\_/\_\_\_ sem/mois

14.2.2 Combien de semaines/mois de traitement **après** votre diagnostic de grossesse \_\_\_/\_\_\_ sem/mois

PregVit Forte

14.3.1 Combien de semaines/mois de traitement **avant** de devenir enceinte \_\_\_/\_\_\_ sem/mois

14.3.2 Combien de semaines/mois de traitement **après** votre diagnostic de grossesse \_\_\_/\_\_\_ sem/mois

Materna®

14.4.1 Combien de semaines/mois de traitement **avant** de devenir enceinte \_\_\_/\_\_\_ sem/mois

14.4.2 Combien de semaines/mois de traitement **après** votre diagnostic de grossesse \_\_\_/\_\_\_ sem/mois

Essentials®

14.5.1 Combien de semaines/mois de traitement **avant** de devenir enceinte \_\_\_/\_\_\_ sem/mois

14.5.2 Combien de semaines/mois de traitement **après** votre diagnostic de grossesse \_\_\_/\_\_\_ sem/mois

Autre(s), spécifiez : \_\_\_\_\_

14.6.1 Combien de semaines/mois de traitement **avant** de devenir enceinte \_\_\_/\_\_\_ sem/mois

14.6.2 Combien de semaines/mois de traitement **après** votre diagnostic de grossesse \_\_\_/\_\_\_ sem/mois

15. Avez-vous fumé (cigarettes, cigares) avant et/ou au cours de cette grossesse?

a) Avez-vous fumé avant le début de cette grossesse?

Non

Oui, régulièrement

Je fumais chaque jour. En moyenne, je fumais \_\_\_\_\_ cigarettes/jr

Je fumais chaque semaine. En moyenne, je fumais \_\_\_\_\_ cigarettes/sem.

Oui, occasionnellement

b) Avez-vous fumé durant cette grossesse?

Non

Oui, mais j'ai arrêté lorsque j'ai appris que j'étais enceinte

Oui, j'ai fumé durant ma grossesse

J'ai fumé régulièrement

J'ai fumé chaque jour

En moyenne, je fumais \_\_\_\_\_ cigarettes/jr

J'ai fumé chaque semaine

En moyenne, je fumais \_\_\_\_\_ cigarettes/sem.

J'ai fumé occasionnellement

16. Au cours de cette grossesse et après la naissance de votre enfant (vos enfants si jumeaux ou triplets), votre partenaire ou toute autre personne vivant avec vous fumait-il en votre présence?

Non  Oui Si oui :  Mon partenaire ou une autre personne fumait régulièrement

Mon partenaire ou une autre personne fumait occasionnellement

17. Avez-vous consommé des boissons alcoolisées?

Avant votre grossesse?

Non  Oui Si oui, spécifiez :  Bière  Vin  Spiritueux

Si oui, occasionnellement

Si oui, régulièrement; En moyenne, combien de verres par semaine ?

\_\_\_\_\_ Bières \_\_\_\_\_ Vin \_\_\_\_\_ Spiritueux

Durant votre grossesse?

Non  Oui Si oui, spécifiez :  Bière  Vin  Spiritueux

Si oui, occasionnellement

Si oui, régulièrement; En moyenne, combien de verres par semaine ?

\_\_\_\_\_ Bières \_\_\_\_\_ Vin \_\_\_\_\_ Spiritueux

18. Avez-vous consommé des drogues illicites?

Durant l'année précédent votre grossesse?

Non

Oui

Si oui:

Drogues « Douces » (ex: pot/marijuana)

Drogues « Dures » (ex : cocaïne, héroïne)

Fréquence:  occasionnellement

Régulièrement

Si régulièrement, en moyenne, combien de fois par mois ? \_\_\_\_\_ fois/mois

Durant votre grossesse?

Non

Oui

Si oui:

Drogues « Douces » (ex: pot/marijuana)

Drogues « Dures » (ex : cocaïne, héroïne)

Fréquence:  occasionnellement

Régulièrement

Si régulièrement, en moyenne, combien de fois par mois ? \_\_\_\_\_ fois/mois

19. Quelle est votre taille \_\_\_\_\_ pouces ou \_\_\_\_\_ centimètres?

20. Quelle était votre poids avant le début de votre grossesse?

\_\_\_\_\_ livres ou \_\_\_\_\_ kg

Je ne me souviens pas

21. Combien de poids avez-vous pris durant votre grossesse?

\_\_\_\_\_ livres ou \_\_\_\_\_ kg

Je ne me souviens pas

22. Avez-vous consommé des médicaments prescrits (par un médecin) durant votre grossesse?

Non

Oui, s'il vous plaît spécifiez :

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

23. Avez-vous utilisé des médicaments en vente libre (médicaments ne nécessitant pas une prescription d'un médecin, par exemple l'aspirine, les laxatifs, les sirops contre la toux, etc)?

**Avant le début de votre grossesse?**

Non

Oui, chaque jour. Lequel(s)? \_\_\_\_\_

Oui, occasionnellement. Lequel(s)? \_\_\_\_\_

Je ne me souviens pas

**Durant votre grossesse?**

Non

Oui, chaque jour. Lequel(s)? \_\_\_\_\_

Oui, occasionnellement. Lequel(s)? \_\_\_\_\_

Je ne me souviens pas

24. Quel était le niveau d'éducation le plus élevé que vous aviez lors de l'accouchement de votre (vos) enfant (s)?

Secondaire 1 & 2

Secondaire 3, 4, 5

Collège (CEGEP)

Université

Autre(s) S'il vous plaît, spécifiez: \_\_\_\_\_

25. Quel était votre revenu familial brut \* annuel durant l'année où vous avez donné naissance à votre (vos) enfant(s)?

\$18 000 ou moins par année

\$18 001 - \$ 30 000 par année

\$ 30 001 - \$ 46 000 par année

\$ 46 001 - \$ 67 000 par année

\$ 67 001 et plus par année

**\*revenu familial: incluant vos revenus et ceux de votre conjoint (si applicable).**

26. Vous voyez-vous comme ...?

Caucasien/Blanc  Hispanique

Noire  Aborigène ou Premières Nations ou Autochtone

Asiatique  Autres(s). S'il vous plaît, spécifiez: \_\_\_\_\_

27. Durant votre grossesse, vous étiez ...?

- Célibataire
- Mariée
- Vivant avec votre conjoint
- Autre(s). S'il vous plaît, spécifiez: \_\_\_\_\_

28. Durant votre grossesse, quelle était votre occupation ...?

- Étudiante
- Employée
- Travailleuse autonome ou propriétaire d'une entreprise
- Ne travaillant pas/prestataire de la sécurité du revenu
- Autre(s). S'il vous plaît, spécifiez: \_\_\_\_\_

29. **Avant** de devenir enceinte avez-vous consommé des boissons contenant de la caféine comme le café, le thé, le cola (par exemple, Coca-Cola ®, Pepsi ®, etc.)?

- Non
- Oui Combien de tasses / verres par semaine environ? \_\_\_\_\_ tasses/verres
- Je ne me souviens pas

**Durant cette grossesse** avez-vous consommé des boissons contenant de la caféine?

- Non
- Oui; Combien de tasses / verres par semaine environ? \_\_\_\_\_ tasses/verres
- Je ne me souviens pas



Nous vous remercions encore une fois d'avoir pris le temps de remplir ce questionnaire!

S'il vous plaît, n'oubliez pas de nous retourner votre questionnaire dans l'enveloppe pré-affranchie et pré-adressée qui vous a été fournie dans cet envoi.







## TWINPREG study



For further information,  
you can contact us at the  
following numbers:

From Montreal:  
(514) 345-4931, ext.  
7780

From elsewhere in  
Quebec:  
1 (866) 220-2654  
(toll free)



## Quebec study on predictors of twin/triplet pregnancies

Dear Madam,

Thank you for choosing to fill out this questionnaire. Your decision is very much appreciated and will contribute to the improvement of the well-being of mothers and their babies.

Completing this questionnaire should take approximately 10-20 minutes.

### IMPORTANT

The questions refer to the pregnancy for which you gave birth in



The research team thanks you for your participation!





**Important:**

All questions refer to the pregnancy identified on page 1

1. Was this your first pregnancy?  Yes  No

If no,

Number of pregnancies (including this one) \_\_\_\_\_

Number of deliveries (including this one) \_\_\_\_\_

Number of miscarriages \_\_\_\_\_

Number of planned abortions for genetic reasons \_\_\_\_\_

2. Following this pregnancy did you give birth to:

A single baby

Twins

Identical ( monozygotic)

Non-identical (dizygotic)

I don't know

Triplets

Twin + single baby

Three singletons

I don't know

Quadruplets

Higher order , please specify number \_\_\_\_\_

3. Was this delivery the result of a planned pregnancy?  Yes  No

If yes, how long did it take you to become pregnant?

Less than 6 months

6-12 months

12-24 months

More than 24 months

?



4. During this pregnancy, did you have (check ALL that applies):

- Diabetes
- Hypertension
- Bleeding If yes:
  - Placenta abruptio
  - Placenta previa
  - Loss of a twin
  - Other reason, please specify: \_\_\_\_\_
- Amniocentesis
- Selective reduction of embryos: If yes, how many embryos were removed \_\_\_\_\_
- Spontaneous reduction of embryos: If yes, how many embryos were lost \_\_\_\_\_
- Premature rupture of membranes
- None of the above

5. Did this pregnancy occur immediately following a cycle of fertility treatments?

- No: **If No, please continue at page 13, question number 13**  
 Yes

If yes, do you know the reason for the fertility problems?  
 (choose as many as apply)

- Female factors
- Tubal factors (blocked or dysfunctional tubes)
  - Ovulation dysfunction/anovulation
  - PCOS (polycystic ovary syndrome)
  - Endometriosis
  - Reduced ovarian reserve/premature ovarian failure  
 (either spontaneous or following cancer treatment)
  - Cervical mucus abnormalities (mucus cervical hostility, mucus  
 cervical failure)
  - Malformation of uterus
  - Other female factor, please specify \_\_\_\_\_
- Male factors
- Absence of sperm
  - Failure to deposit sperm  
 (erectile/ejaculatory dysfunction)
  - Sperm abnormalities  
 (very little sperm or poor sperm quality)
  - Other male factor, please specify \_\_\_\_\_
- No known reason

6. For this pregnancy which fertility treatments did you use? (please check ALL that applies)



- Ovarian stimulation
- Intrauterine stimulation
- IVF: If yes, did you have:
  - The long protocol
  - The short protocol
  - Antagonist protocol
  - Natural cycle
  - Other, please specify \_\_\_\_\_

- ICSI: If yes, did you have:
  - The long protocol
  - The short protocol
  - Antagonist protocol
  - Natural cycle
  - Other, please specify \_\_\_\_\_

- IVM
- Assisted hatching
- Other assisted reproductive technologies (ART), (e.g. GIFT, ZIFT, etc), please specify \_\_\_\_\_

7. For this pregnancy and for this fertility treatment, was your partner's sperm used?  
 Yes     No

8. For this pregnancy and for this fertility treatment

- 8.1 Were your own oocytes used?     Yes     No
- 8.2 Had transferred fresh embryos used?     Yes     No  
 If yes, how many embryos were transferred? \_\_\_\_\_  
 Has there been freezing embryos?     Yes     No  
 If yes, please specify how many embryos were frozen? \_\_\_\_\_
- 8.3 Had transferred frozen embryos used?     Yes     No  
 If yes, how many frozen embryos were transferred? \_\_\_\_\_
- 8.4 Were donor embryos used?     Yes     No  
 If yes, how many embryos were transferred? \_\_\_\_\_

## TWINPREG STUDY

9. Who prescribed the treatments for this pregnancy?

- General Practitioner or Family Doctor
- Obstetrician-gynaecologist
- Fertility Specialist
- Other, please specify \_\_\_\_\_

In what municipality was the prescriber's practice located? \_\_\_\_\_

10. In order to achieve this pregnancy how many cycles (before this pregnancy) of the following treatments did you use? (**please indicate ALL that apply**)

- Ovarian stimulation  
Number of cycles \_\_\_\_\_
- Ovarian stimulation and induction of ovulation by injection  
Number of cycles \_\_\_\_\_
- Intrauterine insemination (IUI)  
Number of cycles \_\_\_\_\_
- IVF  
Number of cycles \_\_\_\_\_
- ICSI  
Number of cycles \_\_\_\_\_
- IVM  
Number of cycles \_\_\_\_\_
- Other ART technique, please specify \_\_\_\_\_  
(GIFT, ZIFT, etc)  
Number of cycles \_\_\_\_\_

11. During the fertility treatments (before you became pregnant) did you undergo (please indicate ALL that apply)

- Basal body temperature chart
- Ultrasound to evaluate ovarian response to the treatments
- Blood test for hormonal level
- Urinary test to detect ovulation



12. Which medications did you use during your fertility treatments that resulted in this pregnancy (please indicate ALL that apply)?

Clomid®



How many pills per day \_\_\_\_\_ How many days \_\_\_\_\_

Serophene®



How many pills per day \_\_\_\_\_ How many days \_\_\_\_\_

Femera®



How many pills per day \_\_\_\_\_ How many days \_\_\_\_\_

## TWINPREG STUDY

### Tamoxifen



How many pills per day \_\_\_\_\_ How many days \_\_\_\_\_

### Ovidrel®



How many international unit in total for this pregnancy: \_\_\_\_\_

### Gonadotrophine Chorionique®



How many international unit in total for this pregnancy: \_\_\_\_\_

### Cetrotide®,



Total dose during this pregnancy: \_\_\_\_\_ (mg)

### Orgalutran®



Total dose during this pregnancy: \_\_\_\_\_ (mg)



Lupron®



Synarel®



Suprefact®



Repronex®



How many international unit in total for this pregnancy: \_\_\_\_\_

Menopur®



How many international unit in total for this pregnancy: \_\_\_\_\_

## TWINPREG STUDY

Bravelle® (a nurse would have injected this)



How many international unit in total for this pregnancy: \_\_\_\_\_

Gonal-F®



How many international unit in total for this pregnancy: \_\_\_\_\_

Luveris®



How many international unit in total for this pregnancy: \_\_\_\_\_

Puregon®



How many international unit in total for this pregnancy: \_\_\_\_\_

Other treatments:

Prometrium®



Crinone®



Injectable progesterone

Estrace®



Dostinex®



Parlodel



# TWINPREG STUDY


Medrol



Doxycycline



Other treatments: Please specify \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

13. Did you take any of the following (check ALL that applies): 

Glumetza®

13.1.1 How many weeks/months **before** diagnosis of pregnancy: weeks/months \_\_\_\_/\_\_\_\_

13.1.2 What was the daily dose (**before pregnancy**): \_\_\_\_ mg

13.2.1 How many weeks/ **after** diagnosis of pregnancy: weeks/months \_\_\_\_/\_\_\_\_

13.2.2 What was the daily dose (**after diagnosis of pregnancy**): \_\_\_\_ mg

Metformin

13.3.1 How many weeks/months **before** diagnosis of pregnancy: weeks/months \_\_\_\_/\_\_\_\_

13.3.2 What was the daily dose (**before pregnancy**): \_\_\_\_ mg

13.4.1 How many weeks/months **after** diagnosis of pregnancy: weeks/months \_\_\_\_/\_\_\_\_

13.4.2 What was the daily dose (**after diagnosis of pregnancy**): \_\_\_\_ mg

14. Did you take any of the following (check ALL that applies):

Folic Acid alone:       0.4 mg/d      or       1 mg/d      or       5 mg/d

14.1.1 How many weeks/months **before** diagnosis of pregnancy: weeks/months \_\_\_\_/\_\_\_\_

14.1.2 How many months **after** diagnosis of pregnancy: weeks/months \_\_\_\_/\_\_\_\_

Multivitamins, if yes, please specify:

PregVit®

14.2.1 How many weeks/months **before** diagnosis of pregnancy: weeks/months \_\_\_\_/\_\_\_\_

14.2.2 How many weeks/months **after** diagnosis of pregnancy: weeks/months \_\_\_\_/\_\_\_\_

PregVit Forte®

14.3.1 How many weeks/months **before** diagnosis of pregnancy: weeks/months \_\_\_\_/\_\_\_\_

14.3.2 How many weeks/months **after** diagnosis of pregnancy: weeks/months \_\_\_\_/\_\_\_\_

Materna®

14.4.1 How many weeks/months **before** diagnosis of pregnancy: weeks/months \_\_\_\_/\_\_\_\_

14.4.2 How many weeks/months **after** diagnosis of pregnancy: weeks/months \_\_\_\_/\_\_\_\_

Essentials®

14.5.1 How many weeks/months **before** diagnosis of pregnancy: weeks/months \_\_\_\_/\_\_\_\_

14.5.2 How many weeks/months **after** diagnosis of pregnancy: weeks/months \_\_\_\_/\_\_\_\_

Other: specify \_\_\_\_\_

14.6.1 How many weeks/months **before** diagnosis of pregnancy: weeks/months \_\_\_\_/\_\_\_\_

14.6.2 How many weeks/months **after** diagnosis of pregnancy: weeks/months \_\_\_\_/\_\_\_\_

## TWINPREG STUDY

15. Did you smoke (cigarettes, cigars) before and/or during this pregnancy?

a) Did you smoke before becoming pregnant?

- No
- Yes, regularly
- I smoked every day. On average, I smoked \_\_\_\_\_ cigarettes/day
- I smoked every week. On average, I smoked \_\_\_\_\_ cigarettes/week
- Yes, only occasionally

b) Did you smoke during this pregnancy?

- No
- Yes, but I quit smoking while I was pregnant
- Yes, I smoked during this pregnancy
- I smoked regularly
- I smoked every day.  
On average, I smoked \_\_\_\_\_ cigarettes/day
- I smoked every week.  
On average, I smoked \_\_\_\_\_ cigarettes/week
- I smoked occasionally

16. During this pregnancy and after the birth of your child (children if you have twins/triplets), did your partner or any other person living with you smoke in your presence?

- No       Yes, If yes:       Yes, my partner or another person smoked regularly  
 Yes, my partner or another person smoked occasionally

17. Did you drink alcoholic beverages?

Before this pregnancy?

- No
- Yes, If yes, specify:       Beer       Wine       Spirits
- If yes, occasionally
- If yes, regularly: On average, how many drinks per week?  
\_\_\_\_\_ beers      \_\_\_\_\_ glasses of wine      \_\_\_\_\_ spirits

During this pregnancy?

- No
- Yes, If yes, specify:       Beer       Wine       Spirits
- If yes, occasionally
- If yes, regularly: On average, how many drinks per week?  
\_\_\_\_\_ beers      \_\_\_\_\_ glasses of wine      \_\_\_\_\_ spirits

18. Were you taking any illicit drugs?

During the year before this pregnancy?

No

Yes

If yes:  « Soft » drugs (e.g. pot/marijuana)

« Hard » drugs (e.g. cocaine, heroin)

If yes:  occasionally

regularly

If regularly: On average, how many times per month? \_\_\_\_\_ times/month

During this pregnancy?

No

Yes

If yes:  « Soft » drugs (e.g. pot/marijuana)

« Hard » drugs (e.g. cocaine, heroin)

If yes:  occasionally

regularly

If regularly: On average, how many times per month? \_\_\_\_\_ times/month

19. What is your height in \_\_\_\_\_ inches or \_\_\_\_\_ centimetres?

20. What was your weight before becoming pregnant?

\_\_\_\_\_ lb or \_\_\_\_\_ kg

I cannot remember

21. How much weight did you gain during your pregnancy?

\_\_\_\_\_ lb or \_\_\_\_\_ kg

I cannot remember

22. Were you using prescribed (prescribed by a physician) medications during your pregnancy?

No

Yes, please specify: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

23. Were you using over the counter medications (Products not requiring a doctor's prescription, e.g. aspirin, laxatives, cough syrup, etc.) ?

**Before becoming pregnant?**

- No
- Yes, every day. Which one(s)? \_\_\_\_\_
- Yes, occasionally. Which one(s)? \_\_\_\_\_
- I cannot remember

**While you were pregnant?**

- No
- Yes, every day. Which one(s)? \_\_\_\_\_
- Yes, occasionally. Which one(s)? \_\_\_\_\_
- I cannot remember

24. What was the highest level of education that you had achieved when you delivered your child(ren) ?

- Secondary 1 & 2
- Secondary 3, 4, 5
- College (CEGEP)
- University
- Other(s) Please, specify: \_\_\_\_\_

25. What was your gross family income\* for the year during which you gave birth to your child(ren)?

- \$18 000 or less a year
- \$18 001 - \$ 30 000 a year
- \$ 30 001 - \$ 46 000 a year
- \$ 46 001 - \$ 67 000 a year
- \$ 67 001 and more a year

\*family income: includes you and your partner if applicable.

26. Do you see yourself as...?

- |  |  |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> Caucasian/White | <input type="checkbox"/> Hispanic                              |
| <input type="checkbox"/> Black           | <input type="checkbox"/> Aboriginal or First Nations or Native |
| <input type="checkbox"/> Asian           | <input type="checkbox"/> Other(s). Please, specify: _____      |



27. During this pregnancy, were you ...?

- Single
- Married
- Living with a partner
- Other(s) Please, specify: \_\_\_\_\_

28. What was your occupation during this pregnancy?

- Student
- Employee
- Self-employed or owner
- Not working or/and employment assistance recipient
- Other(s) Please, specify: \_\_\_\_\_

29. **Before becoming pregnant** did you drink caffeinated beverages, such as coffee, tea, cola (e.g. Coke, Pepsi, etc.)?

- No
- Yes: How many cups/glasses per week approximately? \_\_\_\_\_ cups/glasses
- I cannot remember

**During this pregnancy**, did you drink caffeinated beverages?

- No
- Yes: How many cups/glasses per week approximately? \_\_\_\_\_ cups/glasses
- I cannot remember



Thank you again for taking the time to complete  
this questionnaire!

Please, return it in the pre-addressed and pre-  
stamped envelope that was supplied to you in  
this package.

### ANNEXE 3 : Liste des codes utilisés pour l'identification des accouchements

#### LISTE DES CODES DE PROCÉDURES RELIÉES À L'ACCOUCHEMENT

Codes d'actes obstétricaux	Description du code
00910	<b>ANESTHÉSIE OBSTÉTRICALE</b> Accouchement ou période du travail, ou les deux sous anesthésie régionale par injection unique
00911	Sous anesthésie régionale continue par insertion de cathéter ou injections multiples ou infusion par pompe, ou les trois et, incluant l'analgésie post-accouchement par voies naturelles pratiquée par injection de narcotique ou autres analgésiques à travers le cathéter
06903	Accouchement
06919	Accouchement d'un bébé, après le premier jumeau, 1 supplément
06920	Curetage utérin post-partum lors d'une séance autre que l'accouchement
06924	Cerclage du col chez la parturiente
06925	Version par manœuvre externe d'une présentation de siège en vertex, avant le travail, après 36 semaines, incluant la visite, la tocolyse, le monitoring externe
06929	Ensemble des soins prodigués lors d'une manœuvre obstétricale intrapartum durant le deuxième ou le troisième stade du travail
06933	Ensemble des soins prodigués pendant le travail par l'obstétricien, si le médecin consultant effectue la césarienne ou l'accouchement (réservé au détenteur d'un certificat en obstétrique seulement)
06934	Consultation exceptionnelle et présence auprès de la patiente pour complication du 2e stade, anomalie du coeur foetal et/ou évolution anormale du travail.
06937	Ovariectomie partielle ou totale pour lésion bénigne ou maligne lors de césarienne, supplément
06940	Consultation auprès d'une patiente en travail au premier ou deuxième stade chez laquelle est(sont) pratiqué(s) un ou plusieurs des procédés suivants: l'échographie, la stimulation du travail, la rupture des membranes, le désencercelage du col, le prélèvement sanguin du cuir chevelu foetal, l'installation et la surveillance de moniteurs foetomaternels. De même, on accorde ce tarif pour l'évaluation de la nécessité d'une tocolyse ou l'évaluation d'une dystocie du travail.
06945	Accouchement dans les cas complexes, supplément
06946	Césarienne dans les cas complexes, supplément
06950	Accouchement vaginal après césarienne, supplément

## CODES DE DIAGNOSTICS (ICD-9) ASSOCIÉS À UN ACCOUCHEMENT

Code ICD-9	Description
642	Hypertension compliquant la grossesse, l'accouchement et les suites
6420	Hypertension bénigne essent. Compliquant grossesse, accouchem., suites couches
6421	Hypertension seconde. malad. Rénale compliquant grossesse, accouch., suites couches
6422	Autre hypertension préexistante compliquant grossesse, accouch., suites couches
6423	Hypertension transitoire de la grossesse
6424	Prééclampsie modérée ou sai au cours gross.accouch.suites couches sf 6462-6461
6425	Prééclampsie grave au cours de la grossesse, accouchements et suites couches
6426	Éclampsie au cours de la grossesse, accouchement et suites de couches
6427	Prééclampsie modérée ou sai au cours gross.accouch.suites couches sf 6462-6461
6429	Hypertension, sans précision, compliquant la grossesse, accouch., suites couches
6441	Début prématuré de l'accouchement
647	Mal.infect.et parasit.mère compliquant gross.accouch.ou suites couches, sf 655
6470	Syphilis compliquant la grossesse, accouchement et suites de couches
6471	Gonorrhée compliquant la grossesse, accouchement et suites de couches
6472	Autres affections vénériennes compliquant la gross., accouch. et suites couches
6473	Tuberculose compliquant la grossesse, accouchement et suites de couches
6474	Paludisme compliquant la grossesse, accouchement et suites de couches
6475	Rubéole compliquant la grossesse, accouchement et suites de couches
6476	Autres maladies virales compliquant la grossesse, accouch. et suites de couches
6478	Aut. maladies infect., parasit. précis. compliquant gross., accouch. et suites
6479	Maladie infect. ou paras., sans précis., compliquant gross., accouch., suites
648	Aut.affect.mère, class.aill.mais compliq.gross., accouch., suites couches sf 655
6480	Diabète sucré compliquant la grossesse, accouchement et suites de couches
6481	Dysfonction thyroïdienne compliquant la grossesse, accouchement et suites couches
6482	Anémie compliquant la grossesse, accouchement et suites de couches

6483	Toxicomanie compliquant la grossesse, accouchement et suites de couches
6484	Troubles mentaux compliquant la grossesse, accouchement et suites de couches
6485	Troubles cardio-vasculaires congénit. compliquant gross.,accouch.,suites couches
6486	Aut.mal.cardio-vascu.compliq.gross., accouch., suites couches sf 671-6740
6487	Troubl. osseux, articul. cou, dos, bassin, memb. inf. compl.gross.accouch.suites
6488	Anomalies épreuve tolérance au glucose compliquant gross.,accouch.,suites couch.
6489	Autres affections mère cl. aill. compliquant grossesse, accouch., suites couches
650	Accouchement normal, sauf 6695-6696-6697-6522
6509	Accouchement normal - sans précision
651	Grossesse multiple
6510	Grossesse multiple, jumeaux
6511	Grossesse multiple, triplés
6512	Grossesse multiple, quadruplés
6518	Grossesse multiple - autres
6519	Grossesse multiple - sans précision
6521	Présentation siège, ou aut. présent. anormale, transformée en présentat. sommet
6582	Accouchement retardé après rupture des membranes, spontanée ou sans précision
6583	Accouchement retardé après rupture artificielle des membranes
659	Aut. indications soins ou intervent. concern. travail et accouch., non cl. aill.
6590	Échec du déclenchement mécanique (travail/accouchement)
6591	Échec du déclenchement médical ou sans précision (travail/accouchement)
6598	Aut. indicat. soins ou intervent. concern. trav., accouch., non cl. aill.-autres
6599	Aut. indicat. soins ou intervent. concern. trav., accouch., non cl. aill. - sai
6623	Accouchement retardé du second jumeau, triplé, etc.
664	Traumatisme du périnée et de la vulve au cours de l'accouchement
6645	Traumatisme périnée et vulve au cours accouch., hématome vulvaire ou périnéal
6648	Traumatisme du périnée et de la vulve au cours de l'accouchement - autres
6649	Traumat. périnée et vulve au cours de l'accouchement sans précision
668	Complic.dues adminis.anesthésique ou autre sédatif au cours travail et accouch

. 6680	Complications pulmon.dues administ.anesthésique ou aut.sédatif travail, accouch
6681	Complications cardiaques dues administ.anesthés.ou aut.sédatif travail, accouch.
6682	Complicat.intéres.syst.nerv.cent.dues admin.anesth.ou aut.sédat.travail,accouch.
6688	Complicat.dues administ.anesthés.ou aut.sédatif au cours travail, accouch.autres
6689	Complications dues administ.anesth.ou aut.sédatif au cours travail,accouch.-sai
669	Autres complications du travail et de l'accouchement, non classées ailleurs
6691	Choc pendant ou après le travail et l'accouchement
6693	Insuffisance rénale aiguë survenant après le travail et l'accouchement
6698	Autres complications du travail et accouch. non classées ailleurs - autres
6699	Autres complications du travail et accouch. non classées aill. – sans précision
675	Infections du sein et du mamelon associées à l'accouchement Infections du sein et du mamelon associées à l'accouchement
6750	Infection du mamelon associée à l'accouchement
6751	Abcès du sein associé à l'accouchement
6752	Mastite non purulente associée à l'accouchement
6758	Infections du sein et du mamelon associées à l'accouchement Infections du sein et du mamelon associées à l'accouchement - autres
6759	Infections du sein et du mamelon associées à l'accouchement - sans précision
676	Aut. affections du sein associées à l'accouch., et troubles de la lactation
6760	Autres affect.sein associées accouch.et troubles lactation, rétraction mamelon
6761	Autres affect.sein associées accouch.et troubles lactation, crevasse du mamelon
6762	Autres affect.sein associées accouch.et troubles lactation, engorgement seins
6763	Affections sein associées accouch.et troubles lactation-autres et s-précision
6766	Aut.affect.sein associés accouchement, trb.lactation, galactorrhée sf 6116
V27	Résultat de l'accouchement
V279	Résultat de l'accouchement - sans précision
6697	Opération césarienne, sans mention d'indication
6741	Rupture d'une suture d'opération césarienne
V240	Examen et soins du post-partum, immédiatement après l'accouchement



ANNEXE 4 : Outils d'évaluation de la qualité méthodologique des études incluses dans la méta-analyse

The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias [439]

Domain	Description	Review authors' judgement
<b>Sequence generation</b>	Describe the method used to generate the allocation sequence in sufficient detail to allow an assessment of whether it should produce comparable groups.	Was the allocation sequence adequately
<b>Allocation concealment</b>	Describe the method used to conceal the allocation sequence in sufficient detail to determine whether intervention allocations could have been foreseen in advance of, or during, enrolment.	Was allocation adequately concealed?
<b>Blinding of participants, personnel and outcome assessors</b> <i>Assessments should be made for each main outcome (or class of outcomes)</i>	Describe all measures used, if any, to blind study participants and personnel from knowledge of which intervention a participant received. Provide any information relating to whether the intended blinding was effective.	Was knowledge of the allocated intervention adequately prevented during the study?
<b>Incomplete outcome data</b> <i>Assessments should be made for each main outcome (or class of outcomes)</i>	Describe the completeness of outcome data for each main outcome, including attrition and exclusions from the analysis. State whether attrition and exclusions were reported, the numbers in each intervention group (compared with total randomized participants), reasons for attrition/exclusions where reported, and any re-inclusions in analyses performed by the review authors.	Were incomplete outcome data adequately addressed?
<b>Selective outcome reporting</b>	State how the possibility of selective outcome reporting was examined by the review authors, and what was found.	Are reports of the study free of suggestion of selective outcome reporting?
<b>Other sources of bias</b>	State any important concerns about bias not addressed in the other domains in the tool. If particular questions/entries were pre-specified in the review's protocol, responses should be provided for each question/entry.	Was the study apparently free of other problems that could put it at a high risk of bias?



**Possible approach for *summary assessments* outcome (across domains) within and across studies**

<b>Risk of bias</b>	<b>Interpretation</b>	<b>Within a study</b>	<b>Across studies</b>
Low risk of bias	Plausible bias unlikely to seriously alter the results.	Low risk of bias for all key domains.	Most information is from studies at low risk of bias.
Unclear risk of bias	Plausible bias that raises some doubt about the results	Unclear risk of bias for one or more key domains.	Most information is from studies at low or unclear risk of bias.
High risk of bias	Plausible bias that seriously weakens confidence in the results.	High risk of bias for one or more key domains.	The proportion of information from studies at high risk of bias is sufficient to affect the interpretation of the

**Criteria for judging risk of bias in the ‘Risk of bias’ assessment tool**

<b>SEQUENCE GENERATION</b>	
<b>Was the allocation sequence adequately generated? [Short form: <i>Adequate sequence generation?</i>]</b>	
Criteria for a judgement of ‘YES’ (i.e. low risk of bias).	<p>The investigators describe a random component in the sequence generation process such as:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Referring to a random number table; Using a computer random number generator; Coin tossing; Shuffling cards or envelopes; Throwing dice; Drawing of lots; Minimization*.</li> </ul> <p>*Minimization may be implemented without a random element, and this is considered to be equivalent to being random.</p>
Criteria for the judgement of ‘NO’ (i.e. high risk of bias).	<p>The investigators describe a non-random component in the sequence generation process. Usually, the description would involve some systematic, non-random approach, for example:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Sequence generated by odd or even date of birth;</li> <li>Sequence generated by some rule based on date (or day) of admission;</li> <li>Sequence generated by some rule based on hospital or clinic record number.</li> </ul> <p>Other non-random approaches happen much less frequently than the systematic approaches mentioned above and tend to be obvious. They usually involve judgement or some method of non-random categorization of participants, for example:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Allocation by judgement of the clinician;</li> </ul>

Criteria for the judgement of 'UNCLEAR' (uncertain risk of bias).	Insufficient information about the sequence generation process to permit judgement of 'Yes' or 'No'.
<b>ALLOCATION CONCEALMENT</b> <b>Was allocation adequately concealed? [Short form: <i>Allocation concealment?</i>]</b>	
Criteria for a judgement of 'YES' (i.e. low risk of bias).	Participants and investigators enrolling participants could not foresee assignment because one of the following, or an equivalent method, was used to conceal allocation: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Central allocation (including telephone, web-based, and pharmacy-controlled, randomization);</li> <li>• Sequentially numbered drug containers of identical appearance;</li> </ul>
Criteria for the judgement of 'NO' (i.e. high risk of bias).	Participants or investigators enrolling participants could possibly foresee assignments and thus introduce selection bias, such as allocation based on: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Using an open random allocation schedule (e.g. a list of random numbers);</li> <li>• Assignment envelopes were used without appropriate safeguards (e.g. if envelopes were unsealed or non-opaque or not sequentially numbered);</li> <li>• Alternation or rotation;</li> <li>• Date of birth;</li> <li>• Case record number;</li> </ul>

NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE CASE CONTROL STUDIES  
[443]

Note: A study can be awarded a maximum of one star for each numbered item within the Selection and Exposure categories. A maximum of two stars can be given for Comparability.

Selection

- Is the case definition adequate?
  - yes, with independent validation
  - yes, eg record linkage or based on self reports
  - no description
- Representativeness of the cases
  - consecutive or obviously representative series of cases
  - potential for selection biases or not stated
- Selection of Controls
  - community controls
  - hospital controls
  - no description
- Definition of Controls
  - no history of disease (endpoint)
  - no description of source

Comparability

1) Comparability of cases and controls on the basis of the design or analysis

- study controls for \_\_\_\_\_(Select the most important factor.)
- study controls for any additional factor  (This criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor.)

Exposure

- Ascertainment of exposure
  - secure record (eg surgical records)
  - structured interview where blind to case/control status
  - interview not blinded to case/control status
  - written self-report or medical record only
  - no description
- Same method of ascertainment for cases and controls
  - yes
  - no

- Non-Response rate
  - same rate for both groups
  - non respondents described
  - rate different and no designation

## NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE COHORT STUDIES

Note: A study can be awarded a maximum of one star for each numbered item within the Selection and Outcome categories. A maximum of two stars can be given for Comparability

### Selection

- Representativeness of the exposed cohort
  - truly representative of the average (describe) in the community
  - somewhat representative of the average in the community
  - selected group of users eg nurses, volunteers
  - no description of the derivation of the cohort
- Selection of the non exposed cohort
  - drawn from the same community as the exposed cohort
  - drawn from a different source
  - no description of the derivation of the non exposed cohort
- Ascertainment of exposure
  - secure record (eg surgical records)
  - structured interview
  - written self report
  - no description
- Demonstration that outcome of interest was not present at start of study
  - yes
  - no

### Comparability

- 1) Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis
  - a) study controls for (select the most important factor)
  - b) study controls for any additional factor  (This criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor.)

### Outcome

- 1) Assessment of outcome
  - a) independent blind assessment
  - b) record linkage
  - c) self report
  - d) no description
- 2) Was follow-up long enough for outcomes to occur
  - a) yes (select an adequate follow up period for outcome of interest)
  - b) no

3) Adequacy of follow up of cohorts

- a) complete follow up - all subjects accounted for
- b) subjects lost to follow up unlikely to introduce bias - small number lost - > %  
(select an adequate %) follow up, or description provided of those lost)
- c) follow up rate < % (select an adequate %) and no description of those lost
- d) no statement

## ANNEXE 5 : Approbations du comité d'éthique du CHU Sainte-Justine

Le 01 juin 2009

Dre Anick Bérard  
a/s Mme Odile Sheehy  
Centre de recherche



**CHU Sainte-Justine**  
*Le centre hospitalier  
universitaire mère-enfant*

*Pour l'amour des enfants*

Université   
de Montréal

**Comité d'éthique  
de la recherche**

*Président :*  
**Jean-Marie Therrien, Ph.D.**  
514-345-4931 poste 3912

*Vice-présidente :*  
**Geneviève Cardinal, avocate**  
514-345-4931 poste 4342

*Soutien administratif :*

**Suzanne Gagnon**  
(suivi des projets)  
514-345-4730  
[suzanne.gagnon@recherche-ste-justine.qc.ca](mailto:suzanne.gagnon@recherche-ste-justine.qc.ca)

**Nicole Dontigny**  
(nouveaux projets)  
514-345-4931 poste 3819  
[nicole.dontigny@recherche-ste-justine.qc.ca](mailto:nicole.dontigny@recherche-ste-justine.qc.ca)

Nadia Hilal

**OBJET:** Titre du projet: Risque de grossesse multiple associé à l'utilisation des techniques d'assistance médicale à la procréation, et plus spécifiquement les médicaments induisant l'ovulation, dans la population du Québec

No. de dossier: 2897

Responsables du projet: Anick Bérard Ph. D., chercheure principale. Collaborateurs: W. Fraser, Patricia Monnier, Jacquetta Trasler, François Bissonnette et Seang Lin Tan

Chère Madame,

Votre projet cité en rubrique a été approuvé par le Comité d'éthique de la recherche en date du 26 mai 2009. Vous trouverez ci-joint la lettre d'approbation du Comité, la liste des documents approuvés ainsi que vos documents estampillés (lettres et formulaires de consentement) dont nous vous prions de vous servir d'une copie.

Tous les projets de recherche impliquant des sujets humains doivent être réexaminés annuellement et la durée de l'approbation de votre projet sera effective jusqu'au 26 mai 2010. Notez qu'il est de votre responsabilité de soumettre une demande au Comité pour que votre projet soit renouvelé avant la date d'expiration mentionnée. Il est également de votre responsabilité d'aviser le Comité dans les plus brefs délais de toute modification au projet ainsi que de tout effet secondaire survenu dans le cadre de la présente étude.

Nous vous souhaitons bonne chance dans la réalisation de votre projet et vous prions de recevoir nos meilleures salutations.

## **LE COMITÉ D'ÉTHIQUE DE LA RECHERCHE**

### **Un comité du CHU Sainte-Justine formé des membres suivants:**

Jean-Marie Therrien, éthicien et président  
Anne-Claude Bernard-Bonnin, pédiatre  
Geneviève Cardinal, juriste  
Marie Saint-Jacques, infirmière de recherche  
Françoise Grambin, représentante du public  
Maja Krajinovic, scientifique  
Andréa Maria Laizner, scientifique  
Chantal Van de Voorde, représentante du public  
Rochelle Winikoff, hémato-oncologue



**CHU Sainte-Justine**

*Le centre hospitalier  
universitaire mère-enfant*

*Pour l'amour des enfants*

Université   
de Montréal

### **Comité d'éthique de la recherche**

*Président :*  
**Jean-Marie Therrien, Ph.D.**  
514-345-4931 poste 3912

*Vice-présidente :*  
**Geneviève Cardinal, avocate**  
514-345-4931 poste 4342

*Soutien administratif :*

**Suzanne Gagnon**  
(suivi des projets)  
514-345-4730  
suzanne.gagnon@recherche-ste-justine.qc.ca

**Nicole Dontigny**  
(nouveaux projets)

Les membres du comité d'éthique de la recherche ont étudié le projet de recherche clinique intitulé:

*Risque de grossesse multiple associé à l'utilisation des techniques  
d'assistance médicale à la procréation, et plus spécifiquement les  
médicaments induisant l'ovulation, dans la population du Québec*

**No. de dossier: 2897**

soumis par: *Anick Bérard Ph. D., chercheure principale. Collaborateurs: W.  
Fraser, Patricia Monnier, Jacquetta Trasler, François Bissonnette et Seang Lin  
Tan*

et l'ont trouvé conforme aux normes établies par le comité d'éthique de la  
recherche du CHU Sainte-Justine. Le projet est donc accepté par le Comité.



Le 27 septembre 2010

Madame Anick Bérard  
Centre de recherche  
Étage A Bloc 7



**CHU Sainte-Justine**

*Le centre hospitalier  
universitaire mère-enfant*

*Pour l'amour des enfants*

Université   
de Montréal

OBJET: Titre du projet: Risque de malformation congénitale majeure associé à l'utilisation des techniques d'assistance médicale à la procréation (AMP) dans la population du Québec.

No. de dossier: 3166

Responsables du projet: Anick Bérard Ph. D., Chercheur principal. Collaborateurs: Blais Lucie, Fraser William, Desilets Valérie, Monnier Patricia, Tan Seang Lin, Trasler Jacquetta

Madame,

Votre projet cité en rubrique a été approuvé par le Comité d'éthique de la recherche en date d'aujourd'hui conditionnellement à la réception de l'autorisation de la Commission d'accès à l'information. Cette autorisation doit nous être fournie avant que vous puissiez commencer l'étude. Vous trouverez ci-joint la lettre d'approbation du Comité ainsi que la liste des documents approuvés.

Tous les projets de recherche impliquant des sujets humains doivent être réexaminés annuellement et la durée de l'approbation de votre projet sera effective jusqu'au **27 septembre 2011**. Notez qu'il est de votre responsabilité de soumettre une demande au Comité pour que votre projet soit renouvelé avant la date d'expiration mentionnée. Il est également de votre responsabilité d'aviser le Comité dans les plus brefs délais de toute modification au projet ainsi que de tout effet secondaire survenu dans le cadre de la présente étude.

Nous vous souhaitons bonne chance dans la réalisation de votre projet et vous prions de recevoir nos meilleures salutations.

Liste des documents approuvés par le CÉR

---

Titre du projet:

Risque de malformation congénitale majeure associé à l'utilisation des techniques d'assistance médicale à la procréation (AMP) dans la population du Québec.

No. de dossier: 3166

Date d'approbation : lundi 27 septembre 2010

Responsables du projet: BÉRARD ANICK Ph. D., Chercheur principal.

Collaborateurs: Blais Lucie, Fraser William, Desilets Valérie, Monnier Patricia, Tan Seang Lin, Trasler Jacquetta

Liste:

- Protocole de recherche non daté, approuvé le 27 septembre 2010



**CHU Sainte-Justine**

*Le centre hospitalier  
universitaire mère-enfant*

*Pour l'amour des enfants*

Université   
de Montréal

## ANNEXE 6 : Approbations de la commission d'accès à l'information (CAI) du Québec



**Commission d'accès  
à l'information  
du Québec**

**Siège**  
Bureau 1.10  
575, rue Saint-Amable  
Québec (Québec) G1R 2G4  
Téléphone : 418 528-7741  
Télécopieur : 418 529-3102

**Bureau de Montréal**  
Bureau 18.200  
500, boulevard René-Lévesque Ouest  
Montréal (Québec) H2Z 1W7  
Téléphone : 514 873-4196  
Télécopieur : 514 844-6170

Sans frais : 1 888 528-7741 | [cai.communications@cai.gouv.qc.ca](mailto:cai.communications@cai.gouv.qc.ca) | [www.cai.gouv.qc.ca](http://www.cai.gouv.qc.ca)

Québec, le 28 octobre 2009

D<sup>r</sup> Annick Bérard  
Centre hospitalier universitaire Ste-Justine  
3175, chemin Côte Sainte-Catherine  
Montréal (Québec) H3T 1C5

N/Réf. : 09 04 14

Madame,

Nous avons bien reçu votre demande d'autorisation de recevoir communication de renseignements personnels détenus par la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ), le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) et l'Institut de la statistique du Québec (ISQ) dans le cadre de votre projet de recherche intitulé « *Risque de grossesse multiple associé à l'utilisation des techniques d'assistance médicale à la procréation et, plus spécifiquement, les médicaments induisant l'ovulation dans la population du Québec* ».

Après étude de cette demande et conformément à l'article 125 de la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., c. A-2.1), la Commission vous autorise à recevoir de la RAMQ, et ce, concernant toutes les femmes qui, entre le 1<sup>er</sup> janvier 2006 et le 31 décembre 2008, ont reçu au moins un service médical avec un diagnostic d'accouchement ou un code d'acte d'accouchement selon la liste produite à l'annexe I résultant à plus d'une naissance vivante (cas) :

- les nom et prénom;
- l'adresse postale incluant le code postal;
- la langue de correspondance;
- la date de naissance du ou des bébé(s);
- le numéro banalisé de l'individu;
- un numéro séquentiel.

Comme il s'agit d'une étude cas témoins, la Commission vous autorise également à recevoir ces mêmes renseignements concernant trois témoins par cas. Les témoins sont des femmes qui ont reçu au moins un service médical avec un diagnostic d'accouchement ou un code d'acte d'accouchement selon la liste produite à l'annexe I résultant à une seule naissance vivante.

À noter que les femmes ayant vécu plus d'un accouchement durant la période à l'étude ne contribueront qu'une seule fois, soit pour la grossesse la plus récente.

Ce premier envoi de renseignements personnels servira à transmettre un questionnaire aux sujets à l'étude. Ce questionnaire sera accompagné du numéro banalisé de l'individu permettant l'appariement du questionnaire aux autres données que vous souhaitez recevoir de la RAMQ, du fichier Med-Écho et de l'ISQ.

Nous comprenons que l'envoi postal des questionnaires sera effectué par le Service de polycopie de l'Université de Montréal. Le fichier préparé par la RAMQ sera donc expédié directement à M. Pierre Morin, coordonnateur des estimations. Le Service de polycopie personnalisera les questionnaires en ajoutant le numéro séquentiel fourni par la RAMQ et la date de naissance du bébé de façon à permettre à la mère de l'identifier.

La Commission vous autorise également à recevoir de la RAMQ un fichier contenant les renseignements contenus à l'annexe II. Ces renseignements seront accompagnés d'un fichier de correspondance entre le numéro banalisé de l'individu et le numéro séquentiel afin de permettre l'appariement avec le formulaire complété par les mères souhaitant participer à l'étude.

Nous comprenons également que la RAMQ procédera à l'appariement avec les données du fichier Med-Écho. La Commission vous autorise à recevoir les renseignements de Med-Écho contenus à l'annexe II.

Pour ce qui est des données de l'ISQ, l'appariement se fera à partir des renseignements suivants, lesquels seront transmis à l'ISQ par la RAMQ :

- le numéro banalisé de la mère;
- les nom et prénom de la mère;
- la date de naissance de la mère;
- le numéro banalisé de l'enfant;
- les nom et prénom du bébé;
- l'année et le mois de naissance du bébé;
- le sexe du bébé;
- la masse du bébé à la naissance.

Outre la présente autorisation, la Commission rappelle que la décision de vous communiquer les renseignements personnels demandés relève de la compétence de la RAMQ, du MSSS et de l'ISQ qui les détiennent légalement.

Veillez agréer, Madame, l'expression de nos sentiments les meilleurs.



**Commission d'accès  
à l'information  
du Québec**

**Siège**  
Bureau 1.10  
575, rue Saint-Amable  
Québec (Québec) G1R 2G4  
Téléphone : 418 528-7741  
Télécopieur : 418 529-3102

**Bureau de Montréal**  
Bureau 18.200  
500, boulevard René-Lévesque Ouest  
Montréal (Québec) H2Z 1W7  
Téléphone : 514 873-4196  
Télécopieur : 514 844-6170

Sans frais : 1 888 528-7741 | [cai.communications@cai.gouv.qc.ca](mailto:cai.communications@cai.gouv.qc.ca) | [www.cai.gouv.qc.ca](http://www.cai.gouv.qc.ca)

Québec, le 29 janvier 2010

D<sup>r</sup> Annick Bérard  
Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine  
3175, chemin Côte Sainte-Catherine  
Montréal (Québec) H3T 1C5

N/Réf. : 09 21 86 (09 04 14)

Madame,

La présente donne suite à la demande de modification que vous avez signifiée à la Commission d'accès à l'information dans le cadre de votre projet de recherche intitulé « *Risque de grossesse multiple associé à l'utilisation des techniques d'assistance médicale à la procréation et, plus spécifiquement, les médicaments induisant l'ovulation dans la population du Québec* ».

Nous comprenons qu'afin de procéder à l'appariement, l'Institut de la statistique du Québec (ISQ) a besoin d'obtenir communication de la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ) de la date de naissance complète du bébé, en plus des renseignements énumérés à notre lettre du 28 octobre 2009. Nous comprenons que ce renseignement est nécessaire au jumelage des données et permettra un appariement plus certain.

Compte tenu de ce qui précède, la Commission ajoute à la liste des renseignements qui sont transmis par la RAMQ à l'ISQ, la date de naissance complète des bébés à l'étude, et ce, à des fins d'appariement uniquement.

À noter que cette modification demeure soumise aux conditions émises dans notre lettre du 28 octobre dernier.

Veillez agréer, Madame, l'expression de nos sentiments les meilleurs.



Commission  
d'accès à l'information  
du Québec



**Bureau de Québec**  
Bureau 1.10  
575, rue Saint-Amable  
Québec (Québec) G1R 2G4  
Téléphone: 418 528-7741  
Télécopieur: 418 529-3102

**Bureau de Montréal**  
Bureau 18.200  
500, boulevard René-Lévesque Ouest  
Montréal (Québec) H2Z 1W7  
Téléphone: 514 873-4196  
Télécopieur: 514 844-6170

Sans frais: 1 888 528-7741 cai.communications@cai.gouv.qc.ca www.cai.gouv.qc.ca

Montréal, le 8 janvier 2013

Docteure Anick Bérard  
Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine  
3175, chemin de la Côte Sainte-Catherine  
Montréal (Québec) H3T 1C5

N/Réf. : 10 19 51 (09 21 86, 09 04 14)

Madame,

La Commission d'accès à l'information (la commission) a bien reçu votre demande d'autorisation afin de pouvoir utiliser de nouveau les renseignements personnels communiqués par la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ), le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) et l'Institut de la statistique du Québec (ISQ) dans le cadre de l'étude TWINPREG (CAI 09 21 86 et 09 04 14), ainsi que ceux recueillis auprès des participantes ayant consenti à remplir le questionnaire autoadministré de TWINPREG, pour la réalisation d'une nouvelle étude intitulée « *Risque de malformation congénitale majeure associé à l'utilisation des MPAs et, plus spécifiquement, les médicaments induisant l'ovulation dans la population du Québec (étude AtRISK)* ».

Par cette étude, vous désirez quantifier le risque de malformations congénitales associés à l'utilisation des médicaments induisant l'ovulation ou à d'autres méthodes de procréation assistée (MPA) par comparaison à l'absence d'utilisation de ces médicaments ou méthodes. Également, vous souhaitez comparer les types de malformations observées chez les femmes qui utilisent ou non des médicaments induisant l'ovulation ou d'autres MPAs.

Pour réaliser l'étude AtRISK, la Commission comprend que vous désirez utiliser les renseignements personnels communiqués pour TWINPREG, lesquels ont été extraits des fichiers de la RAMQ, du MSSS et de l'ISQ tels que décrits en annexe, et ce, pour environ 29 240 participantes et leurs bébés (12 968 femmes et 16 272 bébés), répartis comme suit :

- **Groupe cas** : environ 3 242 participantes ayant reçu au moins un service médical avec un diagnostic d'accouchement ou un code d'acte d'accouchement, résultant à plus d'une naissance vivante entre le



1<sup>er</sup> janvier 2006 et le 31 décembre 2008, et leurs bébés (environ 6 546 bébés);

- **Groupe témoins** : environ 9 726 participantes, appariées aux cas en fonction de l'âge de la mère à l'accouchement et l'année civile de l'accouchement (trois témoins par cas), lesquelles ont reçu au moins un service médical avec un diagnostic d'accouchement ou un code d'acte d'accouchement résultant à une seule naissance vivante, et leurs bébés (environ 9 726 bébés).

La Commission comprend que la population étudiée sera la même que celle de TWINPREG et que les périodes de sélection des participantes et de leurs bébés, ainsi que les périodes d'extraction des renseignements (deux ans précédant la date d'accouchement jusqu'au 31 août 2009 pour les femmes et de la date de naissance jusqu'au 31 août 2009 pour les enfants), sont également les mêmes que TWINPREG. À l'aide des renseignements de tous ces participants, l'étude AtRISK sera réalisée de manière à pouvoir comparer des groupes définis de cas et de témoins exposés ou non à certains médicaments, ou encore, présentant ou non certaines manifestations cliniques telles la présence d'une naissance multiple ou une malformation congénitale majeure.

Tel que prévu aux autorisations 09 21 86 et 09 04 14 émises par la Commission, tous les renseignements dépersonnalisés communiqués par la RAMQ, le MSSS et l'ISQ, ou recueillis par les questionnaires autoadministrés, sont conservés de manière confidentielle et sécuritaire dans votre laboratoire. Lors de la publication des résultats de TWINPREG et de l'étude AtRISK, une attention particulière sera portée afin de ne pas publier de renseignements qui permettraient d'identifier une personne en particulier.

Ainsi, après étude de votre demande et conformément à l'article 125 de la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels*<sup>1</sup>, la Commission vous autorise à utiliser les renseignements personnels communiqués par la RAMQ, le MSSS et de l'ISQ dans le cadre de l'étude TWINPREG, en tenant compte des modalités susmentionnées, ainsi que tous les renseignements recueillis par l'intermédiaire des questionnaires autoadministrés complétés par les femmes ayant consenti à participer à TWINPREG, et ce, afin de pouvoir réaliser l'étude AtRISK.

La présente autorisation est également assujettie aux conditions d'autorisation suivantes :

---

<sup>1</sup> L.R.Q., c. A-2.1

- 
- La confidentialité des renseignements autorisés doit être assurée en tout temps, et cela, peu importe leur support ou quelle que soit la forme (écrite, informatisée ou autre) sous laquelle ils sont détenus;
  - Une liste des membres de l'équipe de recherche qui ont accès aux renseignements autorisés doit être confectionnée et conservée. Un engagement à la confidentialité, à durée indéterminée, doit être signé par tout membre ayant accès aux renseignements autorisés et qui n'a pas signé le formulaire de demande d'autorisation;
  - Les renseignements autorisés doivent être utilisés aux seules fins de l'étude décrite à la présente demande et de TWINPREG;
  - Il est interdit de publier ou autrement diffuser un renseignement autorisé qui permettrait d'identifier une personne physique;
  - Il est interdit de communiquer un renseignement autorisé à d'autres personnes que celles autorisées à le recevoir dans le cadre de la présente demande;
  - Les renseignements autorisés devront être conservés de manière sécuritaire et confidentielle, et seules les personnes autorisées pourront y accéder;
  - Vous devez informer la Commission si un changement survenait au lieu d'entreposage des renseignements personnels autorisés;
  - Vous devez prévenir sans délai la Commission si vous êtes victime de perte ou de vol de renseignements personnels;
  - En tant que personne responsable des renseignements confiés en vertu des autorisations de la Commission, vous devez aviser la Commission si cette responsabilité devait, pour toute raison, être confiée à une autre personne;
  - Vous devez transmettre une copie du renouvellement de l'avis favorable du comité d'éthique à la recherche du CHU Sainte-Justine pour la réalisation de vos deux études, TWINPREG et AtRISK;
  - Vous devez détruire tous les renseignements pour lesquels l'autorisation de la Commission vous est accordée, au plus tard le **30 octobre 2017**. À cet effet, la Commission vous rappelle que la date de destruction des renseignements personnels de TWINPREG est, par conséquent, prolongée jusqu'à cette date.

Également, la Commission tient à vous informer qu'il est possible que le MSSS ajoute certaines conditions supplémentaires à celles susmentionnées considérant que les objectifs de vos études, TWINPREG et AtRISK, s'apparentent à ceux

balisés par la *Loi sur la santé publique*<sup>1</sup> et par la *Loi sur les activités cliniques et de recherche en matière de procréation assistée*<sup>2</sup>.

Finalement, nous tenons à vous souligner que les renseignements personnels recueillis dans le cadre de l'étude TWINPREG, par l'intermédiaire des questionnaires autoadministrés ou par tout autre moyen, ne peuvent être communiqués à un autre chercheur ou utilisés à d'autres fins que celles pour lesquelles ils ont été recueillis sans l'autorisation des participants, ou à défaut, de la Commission.

Ainsi, le directeur des affaires médicales et universitaires du CHU Sainte-Justine ne peut pas autoriser l'utilisation des renseignements personnels recueillis dans le cadre d'une étude, sauf lorsqu'il s'agit d'obtenir l'autorisation du directeur des services professionnels de votre institution pour prendre connaissance du dossier d'un usager<sup>3</sup>.

Veillez agréer, Madame, l'expression de nos sentiments les meilleurs.

## **ANNEXE 7 : Autorisations des co-auteurs**

Tous les co-auteurs ont donné leurs accords pour publier et inclure les articles dont ils sont co-auteurs, dans ce manuscrit de thèse.

Les formulaires des autorisations des co-auteurs sont disponibles à la demande.

## ANNEXE 8 : Autorisation des éditeurs

### ELSEVIER LICENSE TERMS AND CONDITIONS

May 20, 2016

---

This is a License Agreement between Sonia Chaabane ("You") and Elsevier ("Elsevier") provided by Copyright Clearance Center ("CCC"). The license consists of your order details, the terms and conditions provided by Elsevier, and the payment terms and conditions.

**All payments must be made in full to CCC. For payment instructions, please see information listed at the bottom of this form.**

Supplier	Elsevier Limited The Boulevard, Langford Lane Kidlington, Oxford, OX5 1GB, UK
Registered Company Number	1982084
Customer name	Sonia Chaabane
Customer address	Montreal Montreal, QC H4B1Y7
License number	3873130968975
License date	May 20, 2016
Licensed content publisher	Elsevier
Licensed content publication	American Journal of Obstetrics and Gynecology
Licensed content title	Association between ovarian stimulators with or without intrauterine insemination, and assisted reproductive technologies on multiple births
Licensed content author	Sonia Chaabane, Odile Sheehy, Patricia Monnier, François Bissonnette, Jacquetta M. Trasler, William Fraser, Anick Bérard
Licensed content date	October 2015
Licensed content volume number	213
Licensed content issue number	4
Number of pages	14
Start Page	511.e1
End Page	511.e14
Type of Use	reuse in a thesis/dissertation
Portion	full article
Format	both print and electronic
Are you the author of this Elsevier article?	Yes
Will you be translating?	No
Title of your thesis/dissertation	La reproduction médicalement assistée, les grossesses multiples et les malformations congénitales majeures. "Medically Assisted Reproduction, Multiple Pregnancy and Major Congenital Malformations"

Expected completion date	Dec 2016
Estimated size (number of pages)	500
Elsevier VAT number	GB 494 6272 12
Permissions price	0.00 CAD
VAT/Local Sales Tax	0.00 CAD / 0.00 GBP
Total	0.00 CAD
<a href="#">Terms and Conditions</a>	

### INTRODUCTION

1. The publisher for this copyrighted material is Elsevier. By clicking "accept" in connection with completing this licensing transaction, you agree that the following terms and conditions apply to this transaction (along with the Billing and Payment terms and conditions established by Copyright Clearance Center, Inc. ("CCC"), at the time that you opened your Rightslink account and that are available at any time at <http://myaccount.copyright.com>).

### GENERAL TERMS

2. Elsevier hereby grants you permission to reproduce the aforementioned material subject to the terms and conditions indicated.
3. Acknowledgement: If any part of the material to be used (for example, figures) has appeared in our publication with credit or acknowledgement to another source, permission must also be sought from that source. If such permission is not obtained then that material may not be included in your publication/copies. Suitable acknowledgement to the source must be made, either as a footnote or in a reference list at the end of your publication, as follows:  
"Reprinted from Publication title, Vol /edition number, Author(s), Title of article / title of chapter, Pages No., Copyright (Year), with permission from Elsevier [OR APPLICABLE SOCIETY COPYRIGHT OWNER]." Also Lancet special credit - "Reprinted from The Lancet, Vol. number, Author(s), Title of article, Pages No., Copyright (Year), with permission from Elsevier."
4. Reproduction of this material is confined to the purpose and/or media for which permission is hereby given.
5. Altering/Modifying Material: Not Permitted. However figures and illustrations may be altered/adapted minimally to serve your work. Any other abbreviations, additions, deletions and/or any other alterations shall be made only with prior written authorization of Elsevier Ltd. (Please contact Elsevier at [permissions@elsevier.com](mailto:permissions@elsevier.com))
6. If the permission fee for the requested use of our material is waived in this instance, please be advised that your future requests for Elsevier materials may attract a fee.
7. Reservation of Rights: Publisher reserves all rights not specifically granted in the combination of (i) the license details provided by you and accepted in the course of this licensing transaction, (ii) these terms and conditions and (iii) CCC's Billing and Payment terms and conditions.
8. License Contingent Upon Payment: While you may exercise the rights licensed immediately upon issuance of the license at the end of the licensing process for the transaction, provided that you have disclosed complete and accurate details of your proposed use, no license is finally effective unless and until full payment is received from you (either by publisher or by CCC) as provided in CCC's Billing and Payment terms and conditions. If full payment is not received on a timely basis, then any license preliminarily granted shall be deemed automatically revoked and shall be void as if never granted. Further, in the event that you breach any of these terms and conditions or any of CCC's Billing and Payment terms and conditions, the license is automatically revoked and shall be void as if never granted. Use of materials as described in a revoked license, as well as any use of the

materials beyond the scope of an unrevoked license, may constitute copyright infringement and publisher reserves the right to take any and all action to protect its copyright in the materials.

9. **Warranties:** Publisher makes no representations or warranties with respect to the licensed material.

10. **Indemnity:** You hereby indemnify and agree to hold harmless publisher and CCC, and their respective officers, directors, employees and agents, from and against any and all claims arising out of your use of the licensed material other than as specifically authorized pursuant to this license.

11. **No Transfer of License:** This license is personal to you and may not be sublicensed, assigned, or transferred by you to any other person without publisher's written permission.

12. **No Amendment Except in Writing:** This license may not be amended except in a writing signed by both parties (or, in the case of publisher, by CCC on publisher's behalf).

13. **Objection to Contrary Terms:** Publisher hereby objects to any terms contained in any purchase order, acknowledgment, check endorsement or other writing prepared by you, which terms are inconsistent with these terms and conditions or CCC's Billing and Payment terms and conditions. These terms and conditions, together with CCC's Billing and Payment terms and conditions (which are incorporated herein), comprise the entire agreement between you and publisher (and CCC) concerning this licensing transaction. In the event of any conflict between your obligations established by these terms and conditions and those established by CCC's Billing and Payment terms and conditions, these terms and conditions shall control.

14. **Revocation:** Elsevier or Copyright Clearance Center may deny the permissions described in this License at their sole discretion, for any reason or no reason, with a full refund payable to you. Notice of such denial will be made using the contact information provided by you. Failure to receive such notice will not alter or invalidate the denial. In no event will Elsevier or Copyright Clearance Center be responsible or liable for any costs, expenses or damage incurred by you as a result of a denial of your permission request, other than a refund of the amount(s) paid by you to Elsevier and/or Copyright Clearance Center for denied permissions.

#### **LIMITED LICENSE**

The following terms and conditions apply only to specific license types:

15. **Translation:** This permission is granted for non-exclusive world **English** rights only unless your license was granted for translation rights. If you licensed translation rights you may only translate this content into the languages you requested. A professional translator must perform all translations and reproduce the content word for word preserving the integrity of the article.

16. **Posting licensed content on any Website:** The following terms and conditions apply as follows: Licensing material from an Elsevier journal: All content posted to the web site must maintain the copyright information line on the bottom of each image; A hyper-text must be included to the Homepage of the journal from which you are licensing at <http://www.sciencedirect.com/science/journal/xxxxx> or the Elsevier homepage for books at <http://www.elsevier.com>; Central Storage: This license does not include permission for a scanned version of the material to be stored in a central repository such as that provided by Heron/XanEdu.

Licensing material from an Elsevier book: A hyper-text link must be included to the Elsevier homepage at <http://www.elsevier.com> . All content posted to the web site must maintain the copyright information line on the bottom of each image.

**Posting licensed content on Electronic reserve:** In addition to the above the following clauses are applicable: The web site must be password-protected and made available only to bona fide students registered on a relevant course. This permission is granted for 1 year only. You may obtain a new license for future website posting.

17. **For journal authors:** the following clauses are applicable in addition to the above:

**Preprints:**

A preprint is an author's own write-up of research results and analysis, it has not been peer-reviewed, nor has it had any other value added to it by a publisher (such as formatting, copyright, technical enhancement etc.).

Authors can share their preprints anywhere at any time. Preprints should not be added to or enhanced in any way in order to appear more like, or to substitute for, the final versions of articles however authors can update their preprints on arXiv or RePEc with their Accepted Author Manuscript (see below).

If accepted for publication, we encourage authors to link from the preprint to their formal publication via its DOI. Millions of researchers have access to the formal publications on ScienceDirect, and so links will help users to find, access, cite and use the best available version. Please note that Cell Press, The Lancet and some society-owned have different preprint policies. Information on these policies is available on the journal homepage.

**Accepted Author Manuscripts:** An accepted author manuscript is the manuscript of an article that has been accepted for publication and which typically includes author-incorporated changes suggested during submission, peer review and editor-author communications.

Authors can share their accepted author manuscript:

- immediately
  - o via their non-commercial person homepage or blog
  - o by updating a preprint in arXiv or RePEc with the accepted manuscript
  - o via their research institute or institutional repository for internal institutional uses or as part of an invitation-only research collaboration work-group
  - o directly by providing copies to their students or to research collaborators for their personal use
  - o for private scholarly sharing as part of an invitation-only work group on commercial sites with which Elsevier has an agreement
- after the embargo period
  - o via non-commercial hosting platforms such as their institutional repository
  - o via commercial sites with which Elsevier has an agreement

In all cases accepted manuscripts should:

- link to the formal publication via its DOI
- bear a CC-BY-NC-ND license - this is easy to do
- if aggregated with other manuscripts, for example in a repository or other site, be shared in alignment with our hosting policy not be added to or enhanced in any way to appear more like, or to substitute for, the published journal article.

**Published journal article (JPA):** A published journal article (PJA) is the definitive final record of published research that appears or will appear in the journal and embodies all value-adding publishing activities including peer review co-ordination, copy-editing, formatting, (if relevant) pagination and online enrichment.

Policies for sharing publishing journal articles differ for subscription and gold open access articles:

**Subscription Articles:** If you are an author, please share a link to your article rather than the full-text. Millions of researchers have access to the formal publications on ScienceDirect, and so links will help your users to find, access, cite, and use the best available version.



Theses and dissertations which contain embedded PJAs as part of the formal submission can be posted publicly by the awarding institution with DOI links back to the formal publications on ScienceDirect.

If you are affiliated with a library that subscribes to ScienceDirect you have additional private sharing rights for others' research accessed under that agreement. This includes use for classroom teaching and internal training at the institution (including use in course packs and courseware programs), and inclusion of the article for grant funding purposes.

**Gold Open Access Articles:** May be shared according to the author-selected end-user license and should contain a [CrossMark logo](#), the end user license, and a DOI link to the formal publication on ScienceDirect.

Please refer to Elsevier's [posting policy](#) for further information.

18. **For book authors** the following clauses are applicable in addition to the above: Authors are permitted to place a brief summary of their work online only. You are not allowed to download and post the published electronic version of your chapter, nor may you scan the printed edition to create an electronic version. **Posting to a repository:** Authors are permitted to post a summary of their chapter only in their institution's repository.

19. **Thesis/Dissertation:** If your license is for use in a thesis/dissertation your thesis may be submitted to your institution in either print or electronic form. Should your thesis be published commercially, please reapply for permission. These requirements include permission for the Library and Archives of Canada to supply single copies, on demand, of the complete thesis and include permission for Proquest/UMI to supply single copies, on demand, of the complete thesis. Should your thesis be published commercially, please reapply for permission. Theses and dissertations which contain embedded PJAs as part of the formal submission can be posted publicly by the awarding institution with DOI links back to the formal publications on ScienceDirect.

### **Elsevier Open Access Terms and Conditions**

You can publish open access with Elsevier in hundreds of open access journals or in nearly 2000 established subscription journals that support open access publishing. Permitted third party re-use of these open access articles is defined by the author's choice of Creative Commons user license. See our [open access license policy](#) for more information.

#### **Terms & Conditions applicable to all Open Access articles published with Elsevier:**

Any reuse of the article must not represent the author as endorsing the adaptation of the article nor should the article be modified in such a way as to damage the author's honour or reputation. If any changes have been made, such changes must be clearly indicated.

The author(s) must be appropriately credited and we ask that you include the end user license and a DOI link to the formal publication on ScienceDirect.

If any part of the material to be used (for example, figures) has appeared in our publication with credit or acknowledgement to another source it is the responsibility of the user to ensure their reuse complies with the terms and conditions determined by the rights holder.

#### **Additional Terms & Conditions applicable to each Creative Commons user license:**

**CC BY:** The CC-BY license allows users to copy, to create extracts, abstracts and new works from the Article, to alter and revise the Article and to make commercial use of the Article (including reuse and/or resale of the Article by commercial entities), provided the user gives appropriate credit (with a link to the formal publication through the relevant DOI), provides a link to the license, indicates if changes were made and the licensor is not represented as endorsing the use made of the work. The full details of the license are available at <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0>.

**CC BY NC SA:** The CC BY-NC-SA license allows users to copy, to create extracts, abstracts

and new works from the Article, to alter and revise the Article, provided this is not done for commercial purposes, and that the user gives appropriate credit (with a link to the formal publication through the relevant DOI), provides a link to the license, indicates if changes were made and the licensor is not represented as endorsing the use made of the work. Further, any new works must be made available on the same conditions. The full details of the license are available at <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0>.

**CC BY NC ND:** The CC BY-NC-ND license allows users to copy and distribute the Article, provided this is not done for commercial purposes and further does not permit distribution of the Article if it is changed or edited in any way, and provided the user gives appropriate credit (with a link to the formal publication through the relevant DOI), provides a link to the license, and that the licensor is not represented as endorsing the use made of the work. The full details of the license are available at <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0>. Any commercial reuse of Open Access articles published with a CC BY NC SA or CC BY NC ND license requires permission from Elsevier and will be subject to a fee.

Commercial reuse includes:

- Associating advertising with the full text of the Article
- Charging fees for document delivery or access
- Article aggregation
- Systematic distribution via e-mail lists or share buttons

Posting or linking by commercial companies for use by customers of those companies.

## 20. Other Conditions:

v1.8

Questions? [customercare@copyright.com](mailto:customercare@copyright.com) or +1-855-239-3415 (toll free in the US) or +1-978-646-2777.

---

---

**JOHN WILEY AND SONS LICENSE  
TERMS AND CONDITIONS**

Jul 04, 2016

This Agreement between Sonia Chaabane ("You") and John Wiley and Sons ("John Wiley and Sons") consists of your license details and the terms and conditions provided by John Wiley and Sons and Copyright Clearance Center.

License Number	3902020050869
License date	Jul 04, 2016
Licensed Content Publisher	John Wiley and Sons
Licensed Content Publication	Birth Defects Research Part B: Developmental and Reproductive Toxicology
Licensed Content Title	Ovarian Stimulators, Intrauterine Insemination, and Assisted Reproductive Technologies Use and the Risk of Major Congenital Malformations—The AtRISK Study
Licensed Content Author	Sonia Chaabane, Odile Sheehy, Patricia Monnier, François Bissonnette, Jacquette M. Trasler, William Fraser, Anick Bérard
Licensed Content Date	Jun 13, 2016
Licensed Content Pages	12
Type of use	Dissertation/Thesis
Requestor type	Author of this Wiley article
Format	Print and electronic
Portion	Full article
Will you be translating?	No
Title of your thesis / dissertation	La reproduction médicalement assistée, les grossesses multiples et les malformations congénitales majeures. "Medically Assisted Reproduction, Multiple Pregnancy and Major Congenital Malformations"
Expected completion date	Dec 2016
Expected size (number of pages)	500
Requestor Location	Sonia Chaabane Montreal  Montreal, QC H4B1Y7 Canada Attn: Sonia Chaabane
Publisher Tax ID	EU826007151
Billing Type	Invoice
Billing Address	Sonia Chaabane Montreal  Montreal, QC H4B1Y7 Canada Attn: Sonia Chaabane
Total	0.00 CAD

Terms and Conditions

**TERMS AND CONDITIONS**

This copyrighted material is owned by or exclusively licensed to John Wiley & Sons, Inc. or one of its group companies (each a "Wiley Company") or handled on behalf of a society with which a Wiley Company has exclusive publishing rights in relation to a particular work (collectively "WILEY"). By clicking "accept" in connection with completing this licensing transaction, you agree that the following terms and conditions apply to this transaction (along with the billing and payment terms and conditions established by the Copyright Clearance Center Inc., ("CCC's Billing and Payment terms and conditions"), at the time that you opened your RightsLink account (these are available at any time at <http://myaccount.copyright.com>).

**Terms and Conditions**

- The materials you have requested permission to reproduce or reuse (the "Wiley Materials") are protected by copyright.
- You are hereby granted a personal, non-exclusive, non-sub licensable (on a stand-alone basis), non-transferable, worldwide, limited license to reproduce the Wiley Materials for the purpose specified in the licensing process. This license, and any **CONTENT (PDF or image file) purchased as part of your order**, is for a one-time use only and limited to any maximum distribution number specified in the license. The first instance of republication or reuse granted by this license must be completed within two years of the date of the grant of this license (although copies prepared before the end date may be distributed thereafter). The Wiley Materials shall not be used in any other manner or for any other purpose, beyond what is granted in the license. Permission is granted subject to an appropriate acknowledgement given to the author, title of the material/book/journal and the publisher. You shall also duplicate the

copyright notice that appears in the Wiley publication in your use of the Wiley Material. Permission is also granted on the understanding that nowhere in the text is a previously published source acknowledged for all or part of this Wiley Material. Any third party content is expressly excluded from this permission.

- With respect to the Wiley Materials, all rights are reserved. Except as expressly granted by the terms of the license, no part of the Wiley Materials may be copied, modified, adapted (except for minor reformatting required by the new Publication), translated, reproduced, transferred or distributed, in any form or by any means, and no derivative works may be made based on the Wiley Materials without the prior permission of the respective copyright owner. **For STM Signatory Publishers clearing permission under the terms of the [STM Permissions Guidelines](#) only, the terms of the license are extended to include subsequent editions and for editions in other languages, provided such editions are for the work as a whole in situ and does not involve the separate exploitation of the permitted figures or extracts.** You may not alter, remove or suppress in any manner any copyright, trademark or other notices displayed by the Wiley Materials. You may not license, rent, sell, loan, lease, pledge, offer as security, transfer or assign the Wiley Materials on a stand-alone basis, or any of the rights granted to you hereunder to any other person.
- The Wiley Materials and all of the intellectual property rights therein shall at all times remain the exclusive property of John Wiley & Sons Inc, the Wiley Companies, or their respective licensors, and your interest therein is only that of having possession of and the right to reproduce the Wiley Materials pursuant to Section 2 herein during the continuance of this Agreement. You agree that you own no right, title or interest in or to the Wiley Materials or any of the intellectual property rights therein. You shall have no rights hereunder other than the license as provided for above in Section 2. No right, license or interest to any trademark, trade name, service mark or other branding ("Marks") of WILEY or its licensors is granted hereunder, and you agree that you shall not assert any such right, license or interest with respect thereto
- NEITHER WILEY NOR ITS LICENSORS MAKES ANY WARRANTY OR REPRESENTATION OF ANY KIND TO YOU OR ANY THIRD PARTY, EXPRESS, IMPLIED OR STATUTORY, WITH RESPECT TO THE MATERIALS OR THE ACCURACY OF ANY INFORMATION CONTAINED IN THE MATERIALS, INCLUDING, WITHOUT LIMITATION, ANY IMPLIED WARRANTY OF MERCHANTABILITY, ACCURACY, SATISFACTORY QUALITY, FITNESS FOR A PARTICULAR PURPOSE, USABILITY, INTEGRATION OR NON-INFRINGEMENT AND ALL SUCH WARRANTIES ARE HEREBY EXCLUDED BY WILEY AND ITS LICENSORS AND WAIVED BY YOU.
- WILEY shall have the right to terminate this Agreement immediately upon breach of this Agreement by you.
- You shall indemnify, defend and hold harmless WILEY, its Licensors and their respective directors, officers, agents and employees, from and against any actual or threatened claims, demands, causes of action or proceedings arising from any breach of this Agreement by you.
- IN NO EVENT SHALL WILEY OR ITS LICENSORS BE LIABLE TO YOU OR ANY OTHER PARTY OR ANY OTHER PERSON OR ENTITY FOR ANY SPECIAL, CONSEQUENTIAL, INCIDENTAL, INDIRECT, EXEMPLARY OR PUNITIVE DAMAGES, HOWEVER CAUSED, ARISING OUT OF OR IN CONNECTION WITH THE DOWNLOADING, PROVISIONING, VIEWING OR USE OF THE MATERIALS REGARDLESS OF THE FORM OF ACTION, WHETHER FOR BREACH OF CONTRACT, BREACH OF WARRANTY, TORT, NEGLIGENCE, INFRINGEMENT OR OTHERWISE (INCLUDING, WITHOUT LIMITATION, DAMAGES BASED ON LOSS OF PROFITS, DATA, FILES, USE, BUSINESS OPPORTUNITY OR CLAIMS OF THIRD PARTIES), AND WHETHER OR NOT THE PARTY HAS BEEN ADVISED OF THE POSSIBILITY OF SUCH DAMAGES. THIS LIMITATION SHALL APPLY NOTWITHSTANDING ANY FAILURE OF ESSENTIAL PURPOSE OF ANY LIMITED REMEDY PROVIDED HEREIN.
- Should any provision of this Agreement be held by a court of competent jurisdiction to be illegal, invalid, or unenforceable, that provision shall be deemed amended to achieve as nearly as possible the same economic effect as the original provision, and the legality, validity and enforceability of the remaining provisions of this Agreement shall not be affected or impaired thereby.
- The failure of either party to enforce any term or condition of this Agreement shall not constitute a waiver of either party's right to enforce each and every term and condition of this Agreement. No breach under this agreement shall be deemed waived or excused by either party unless such waiver or consent is in writing signed by the party granting such waiver or consent. The waiver by or consent of a party to a breach of any provision of this Agreement shall not operate or be construed as a waiver of or consent to any other or subsequent breach by such other party.
- This Agreement may not be assigned (including by operation of law or otherwise) by you without WILEY's prior written consent.
- Any fee required for this permission shall be non-refundable after thirty (30) days

from receipt by the CCC.

- These terms and conditions together with CCC's Billing and Payment terms and conditions (which are incorporated herein) form the entire agreement between you and WILEY concerning this licensing transaction and (in the absence of fraud) supersedes all prior agreements and representations of the parties, oral or written. This Agreement may not be amended except in writing signed by both parties. This Agreement shall be binding upon and inure to the benefit of the parties' successors, legal representatives, and authorized assigns.
- In the event of any conflict between your obligations established by these terms and conditions and those established by CCC's Billing and Payment terms and conditions, these terms and conditions shall prevail.
- WILEY expressly reserves all rights not specifically granted in the combination of (i) the license details provided by you and accepted in the course of this licensing transaction, (ii) these terms and conditions and (iii) CCC's Billing and Payment terms and conditions.
- This Agreement will be void if the Type of Use, Format, Circulation, or Requestor Type was misrepresented during the licensing process.
- This Agreement shall be governed by and construed in accordance with the laws of the State of New York, USA, without regards to such state's conflict of law rules. Any legal action, suit or proceeding arising out of or relating to these Terms and Conditions or the breach thereof shall be instituted in a court of competent jurisdiction in New York County in the State of New York in the United States of America and each party hereby consents and submits to the personal jurisdiction of such court, waives any objection to venue in such court and consents to service of process by registered or certified mail, return receipt requested, at the last known address of such party.

#### WILEY OPEN ACCESS TERMS AND CONDITIONS

Wiley Publishes Open Access Articles in fully Open Access Journals and in Subscription journals offering Online Open. Although most of the fully Open Access journals publish open access articles under the terms of the Creative Commons Attribution (CC BY) License only, the subscription journals and a few of the Open Access Journals offer a choice of Creative Commons Licenses. The license type is clearly identified on the article.

##### The Creative Commons Attribution License

The [Creative Commons Attribution License \(CC-BY\)](#) allows users to copy, distribute and transmit an article, adapt the article and make commercial use of the article. The CC-BY license permits commercial and non-

##### Creative Commons Attribution Non-Commercial License

The [Creative Commons Attribution Non-Commercial \(CC-BY-NC\) License](#) permits use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited and is not used for commercial purposes.(see below)

##### Creative Commons Attribution-Non-Commercial-NoDerivs License

The [Creative Commons Attribution Non-Commercial-NoDerivs License \(CC-BY-NC-ND\)](#) permits use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, is not used for commercial purposes and no modifications or adaptations are made. (see below)

##### Use by commercial "for-profit" organizations

Use of Wiley Open Access articles for commercial, promotional, or marketing purposes requires further explicit permission from Wiley and will be subject to a fee.

Further details can be found on Wiley Online Library

<http://olabout.wiley.com/WileyCDA/Section/id-410895.html>

#### Other Terms and Conditions:

v1.10 Last updated September 2015

Questions? [customercare@copyright.com](mailto:customercare@copyright.com) or +1-855-239-3415 (toll free in the US) or +1-978-646-2777.

---

**From:** Ambreen Irshad [mailto:[ambreenirshad@benthamscience.org](mailto:ambreenirshad@benthamscience.org)]

**Sent:** Monday, 30 May 2016 5:19 AM

**To:** SEETAL DODD

**Cc:** Muhammad Ahmed

**Subject:** FW: Permission for publication use in thesis

## Grant of Permission

Dear Dr. Dodd:

Thank you for your interest in our copyrighted material, and for requesting permission for its use.

Permission is granted for the following subject to the conditions outlined below:

'Chaabane S, Berard A. Epidemiology of major congenital malformations with specific focus on teratogens. Curr Drug Saf 2013; 8(2):128-40.'

To be used in the following manner:

1. Bentham Science Publishers grants you the right to reproduce the material indicated above on a one-time, non-exclusive basis, solely for the purpose described. Permission must be requested separately for any future or additional use.
2. For an article, the copyright notice must be printed on the first page of article or book chapter. For figures, photographs, covers, or tables, the notice may appear with the material, in a footnote, or in the reference list.

Thank you for your patience while your request was being processed. If you wish to contact us further, please use the address below.

Sincerely,

***AMBREEN IRSHAD***

***Permissions & Rights Manager***

Bentham Science Publishers

Email: [ambreenirshad@benthamscience.org](mailto:ambreenirshad@benthamscience.org)

URL: [www.benthamscience.com](http://www.benthamscience.com)

---



Welcome, **Sonia**  
Not you?

[Log out](#)

[Cart \(0\)](#)

[Manage Account](#)

[Feedback](#)

[Help](#)

[Live Help](#)

Get Permission / Find Title

Publication Title or ISBN/ISSN



[Advanced Search Options](#)

**Note:** Copyright.com supplies permissions but not the copyrighted content itself.

1  
PAYMENT

2  
REVIEW

3  
CONFIRMATION

### Step 3: Order Confirmation

[Start new search >](#)

[View your Order History >](#)

Print order information: includes order confirmation, terms and conditions, and citation information ([What's this?](#))

**Thank you for your order!** A confirmation for your order will be sent to your account email address. If you have questions about your order, you can call us 24 hrs/day, M-F at +1.855.239.3415 Toll Free, or write to us at [info@copyright.com](mailto:info@copyright.com). This is not an invoice.

**Confirmation Number: 11802147**  
**Order Date: 03/27/2019**

If you paid by credit card, your order will be finalized and your card will be charged within 24 hours. If you choose to be invoiced, you can change or cancel your order until the invoice is generated.

#### Payment Information

Sonia Chaabane  
University of Montreal  
+1 (514) 803-1780  
Payment Method: n/a

#### Order Details

##### Current drug safety

**Order detail ID:** 71861732  
**Order License Id:** 4556981110964  
**ISSN:** 1574-8863  
**Publication Type:** Journal  
**Volume:**  
**Issue:**  
**Start page:**  
**Publisher:** BENTHAM SCIENCE PUBLISHERS LTD

**Permission Status:** **Granted**

**Permission type:** Republish or display content  
**Type of use:** Thesis/Dissertation

[View details](#)

**Note:** This item will be invoiced or charged separately through CCC's **RightsLink** service. [More info](#)

**\$ 0.00**

**Total order items: 1**

**This is not an invoice.**

**Order Total: 0.00 USD**

## La permission des éditeurs pour l'utilisation de la figure 1. Section 2.1.3

### OXFORD UNIVERSITY PRESS LICENSE TERMS AND CONDITIONS

Aug 23, 2016

---

This Agreement between Sonia Chaabane ("You") and Oxford University Press ("Oxford University Press") consists of your license details and the terms and conditions provided by Oxford University Press and Copyright Clearance Center.

License Number	3934791096602
License date	Aug 23, 2016
Licensed content publisher	Oxford University Press
Licensed content publication	Human Reproduction
Licensed content title	Estimating the prevalence of infertility in Canada:
Licensed content author	Tracey Bushnik, Jocelynn L. Cook, A. Albert Yuzpe, Suzanne Tough, John Collins
Licensed content date	03/01/2012
Type of Use	Thesis/Dissertation
Institution name	
Title of your work	La reproduction médicalement assistée, les grossesses multiples et les malformations congénitales majeures. "Medically Assisted Reproduction, Multiple Pregnancy and Major Congenital Malformations"
Publisher of your work	n/a
Expected publication date	Dec 2016
Permissions cost	0.00 CAD
Value added tax	0.00 CAD
Total	0.00 CAD
Requestor Location	Sonia Chaabane Montreal
	Montreal, QC H4B1Y7 Canada Attn: Sonia Chaabane
Publisher Tax ID	GB125506730
Billing Type	Invoice
Billing Address	Sonia Chaabane Montreal
	Montreal, QC H4B1Y7 Canada Attn: Sonia Chaabane
Total	0.00 CAD
Terms and Conditions	

**STANDARD TERMS AND CONDITIONS FOR REPRODUCTION OF MATERIAL**



## La permission des éditeurs pour l'utilisation de la figure 2. Section 2.3.1

Journal List > BMC Pregnancy Childbirth > v.12; 2012 > PMC3533860



[BMC Pregnancy Childbirth](#). 2012; 12: 103.

PMCID: PMC3533860

Published online 2012 Sep 27. doi: [10.1186/1471-2393-12-103](https://doi.org/10.1186/1471-2393-12-103)

PMID: [23017111](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23017111/)

### Temporal trends in the frequency of twins and higher-order multiple births in Canada and the United States

[Deshayne B Fell](#)<sup>1</sup> and [KS Joseph](#)<sup>2</sup>

▸ [Author information](#) ▸ [Article notes](#) ▾ [Copyright and License information](#) [Disclaimer](#)

[Copyright](#) ©2012 Fell and Joseph; licensee BioMed Central Ltd.

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/2.0>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

