

Université de Montréal

**Contribution de l'endométriose à la morbidité maternelle sévère : une étude de cohorte  
rétrospective**

Par

Nahantara Lafleur

Département de Médecine sociale et préventive  
École de santé publique de l'Université de Montréal

Mémoire présenté à la Faculté des Études Supérieures et Postdoctorales  
En vue de l'obtention du grade de M. Sc. en Épidémiologie

Juin 2022

© Nahantara Lafleur, 2022

Université de Montréal

Département de Médecine sociale et préventive, École de santé publique de l'Université de

Montréal

*Ce mémoire intitulé*

**Contribution de l'endométriose à la morbidité maternelle sévère : une étude de cohorte  
rétrospective**

Présenté par

Nahantara Lafleur

*A été évalué par un jury composé des personnes suivantes*

**Jennifer O'Loughlin**

Président-rapporteur

**Nathalie Auger**

Directrice de recherche

**Marie-Claude Rousseau**

Membre du jury

# Résumé

## Objectif

Un portrait limité de l'endométriose touchant la santé maternelle est actuellement connu. Ce mémoire vise à mettre en lumière une perspective exhaustive et empirique de la problématique de l'endométriose. Cette étude porte sur l'impact de l'endométriose sur la morbidité maternelle sévère chez les femmes enceintes au Québec afin de cibler des recommandations en santé publique.

## Méthodologie

Une étude de cohorte rétrospective basée sur une population constituée de 2 412 823 accouchements survenus en milieu hospitalier au Québec, Canada entre 1989 et 2019 a été effectuée. La variable d'exposition est l'endométriose confirmée par laparoscopie. L'issue d'intérêt est la morbidité maternelle sévère. L'association entre l'endométriose et le risque de morbidité maternelle sévère, ainsi que les risques associés individuellement aux conditions spécifiques constituant la morbidité maternelle sévère, ont été calculés à partir de modèles de régression log-binomiale. Les associations ont été présentées à partir de rapports de risque (RR) et des intervalles de confiance à 95% (IC95%).

## Résultats

Au total, 74 587 cas de morbidité maternelle sévère ont été rapportés durant la période de suivi. Les femmes atteintes d'endométriose avaient 1,24 (IC95% 1,20-1,28) fois le risque de morbidité maternelle sévère comparé aux femmes sans l'endométriose. L'endométriose était associée à l'hystérectomie (RR 1,62 ; IC95% 1,36-1,94), l'état septique (RR 1,53 ; IC95% 1,44-1,62) et l'embolie et le choc et de coagulation intravasculaire disséminée (RR 1,27 ; IC95% 1,10-1,47).

## Conclusion

Les femmes enceintes atteintes d'endométriose sont plus à risque de morbidité maternelle sévère, comparativement aux femmes sans l'endométriose.

**Mots-clés :** endométriose, épidémiologie, grossesse, morbidité, Québec, santé maternelle

# **Abstract**

## **Objective**

A limited portrait of endometriosis affecting maternal health is currently known. This thesis aims to highlight an exhaustive and empirical perspective of the problem of endometriosis. This study focuses on the impact of endometriosis on severe maternal morbidity among pregnant women in Quebec in order to target public health guidelines.

## **Methods**

A population-based retrospective cohort study of 2,412,823 deliveries occurring in hospital settings in Quebec, Canada between 1989 and 2019 was realized. The exposure variable was laparoscopically-confirmed endometriosis. The outcome variable was severe maternal morbidity. The association between endometriosis and the risk of severe maternal morbidity, as well as the individual risks associated with specific adverse outcomes were calculated using log binomial regression models. The associations were presented using risk ratios (RR) and 95% confidence intervals (95% CI).

## **Results**

A total of 74,587 events of severe maternal morbidity were reported during the follow-up period. Women with endometriosis had 1.24 times (95% CI 1.76-2.12) the risk of severe maternal morbidity compared to women without endometriosis. The most severe maternal morbidity outcomes associated with endometriosis were hysterectomy (RR 1.62; 95% CI 1.36-1.94), sepsis (RR 1.53; 95% CI 1.44-1.62), and embolism, shock and disseminated intravascular coagulation (RR 1.27; 95% CI 1.10-1.47).

## **Conclusion**

Pregnant women with endometriosis are more at risk of severe maternal morbidity, compared to women without endometriosis.

**Keywords:** endometriosis, epidemiology, maternal health, morbidity, pregnancy, Quebec

# Table des matières

<b>RÉSUMÉ</b> .....	<b>I</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>II</b>
<b>TABLE DES MATIÈRES</b> .....	<b>III</b>
LISTE DES TABLEAUX.....	V
<b>LISTE DES TABLEAUX SUPPLÉMENTAIRES</b> .....	<b>VI</b>
<b>LISTE DES FIGURES</b> .....	<b>VII</b>
<b>LISTE D'ABRÉVIATIONS</b> .....	<b>VIII</b>
<b>REMERCIEMENTS</b> .....	<b>X</b>
<b>CHAPITRE 1 : INTRODUCTION</b> .....	<b>1</b>
<b>CHAPITRE 2 : RECENSION DE LA LITTÉRATURE</b> .....	<b>4</b>
2.1 APERÇU DE L'ENDOMÉTRIOSE .....	4
2.2 SYSTÈME DE CLASSIFICATION DE L'ENDOMÉTRIOSE.....	4
2.3 HISTOIRE NATURELLE DE L'ENDOMÉTRIOSE .....	4
2.4 MÉCANISMES DE PATHOGENÈSE DE L'ENDOMÉTRIOSE .....	6
2.5 FACTEURS DE RISQUE DE L'ENDOMÉTRIOSE .....	8
2.6 APERÇU DE LA MORBIDITÉ MATERNELLE SÉVÈRE .....	10
2.7 LACUNES DE LA LITTÉRATURE ACTUELLE .....	12
2.8 CADRE CONCEPTUEL .....	13
<b>CHAPITRE 3 : OBJECTIF</b> .....	<b>16</b>
<b>CHAPITRE 4 : MÉTHODOLOGIE</b> .....	<b>17</b>
4.1 DEVIS D'ÉTUDE .....	17
4.2 POPULATION À L'ÉTUDE.....	17
4.3 PROVENANCE DES DONNÉES.....	18
4.4 CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES .....	18
4.5 INSTRUMENTS DE MESURE DES VARIABLES .....	18
4.6 VARIABLES DE L'ÉTUDE.....	19
4.6.1 <i>Variable d'exposition</i> .....	19

4.6.2 Variable d'issue d'intérêt .....	21
4.6.3 Variable des issues d'intérêt spécifiques .....	22
4.6.4 Variables d'ajustement .....	25
4.7 ANALYSES STATISTIQUES.....	28
<b>CHAPITRE 5 : RÉSULTATS .....</b>	<b>30</b>
5.1 ARTICLE SCIENTIFIQUE .....	30
<b>CHAPITRE 6 : DISCUSSION.....</b>	<b>69</b>
6.1 INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS .....	69
6.2 LIMITES ET SOURCES DE BIAIS .....	71
6.3 IMPLICATIONS AU NIVEAU DE LA SANTÉ PUBLIQUE .....	75
<b>CHAPITRE 7 : CONCLUSION.....</b>	<b>76</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>I</b>
<b>ANNEXE.....</b>	<b>I</b>
ANNEXE 1 .....	I

## Liste des tableaux

<b>Table 1</b> Characteristics of pregnant patients with endometriosis.....	52
<b>Table 2</b> Association between endometriosis and risk of any severe maternal morbidity .....	54
<b>Table 3</b> Association between endometriosis and type of severe maternal morbidity .....	55
<b>Table 4</b> Association between endometriosis and specific type of severe maternal morbidity.....	56
<b>Table 5</b> Association between endometriosis and timing of severe maternal morbidity .....	59

## Liste des tableaux supplémentaires

**Table S1** Diagnostic and procedure codes for endometriosis and severe maternal morbidity .... 60

**Table S2** Number of individuals with severe maternal morbidity according to endometriosis  
activity ..... 63

**Table S3** Association between endometriosis and severe maternal morbidity at first pregnancy  
and among pregnancies conceived spontaneously..... 64



## Liste des figures

<b>Figure 1</b> Cadre conceptuel de la relation entre l'endométriose et le risque de morbidité maternelle sévère .....	15
---	----

## Liste d'abréviations

CAD : Dollars canadiens

CCA : Classification canadienne des actes diagnostiques, thérapeutiques et chirurgicaux

CCI : Classification canadienne des interventions en santé

CIM-9 : 9<sup>e</sup> révision de la Classification internationale des maladies

CIM-10 : 10<sup>e</sup> révision de la Classification internationale des maladies

CRCHUM : Centre de recherche du Centre hospitalier de l'Université de Montréal

DAG : *Directed acyclic graph*

IC95% : Intervalle de confiance à 95%

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

M. Sc. : Maîtrise ès sciences

MSSS : Ministère de la Santé et des Services sociaux

NAM : Numéro d'assurance maladie

ODD : Objectifs de développement durable

OMD : Objectifs du Millénaire pour le développement

OMS : Organisation mondiale de la Santé

ONU : Organisation des Nations unies

RAMQ : Régie de l'assurance maladie du Québec

rASRM : *revised American Society for Reproductive Medicine*

RR : Rapport de risque

SCSP : Système canadien de surveillance périnatale

SRIS : Syndrome de réponse inflammatoire systémique

*Louange au Dieu Tout-Puissant,  
Sans Toi, je ne suis rien.  
Je te loue Seigneur, car Tu es bon,  
Je te loue Seigneur, car Tu es grand,  
Je te loue Seigneur, car Tu es miséricordieux,  
Je te loue Seigneur d'avoir posé Tes yeux sur moi.*

*Je te loue Seigneur de m'avoir couverte de ta présence et de ton amour lorsque je me suis sentie oubliée.*

# Remerciements

Premièrement, je tiens à remercier ma directrice de recherche Dre Nathalie Auger de m'avoir accueillie chaleureusement dans son équipe de recherche durant mon parcours académique. Je vous remercie Dre Auger de votre disponibilité, de votre encadrement, et votre aide constante qui m'ont permis de développer mes compétences analytiques et rédactionnelles au cours de ces derniers mois. Je remercie Marianne Bilodeau-Bertrand de m'avoir encadrée dans mon apprentissage en analyses statistiques de données. Je remercie également Shu Qin Wei pour son expertise médicale dans le cadre de mon mémoire. Finalement, je remercie tous les autres membres de l'équipe de santé maternelle de l'Institut national de santé publique du Québec. Ce fut un plaisir pour moi d'être entourée de personnes remarquables. Toutes nos conversations m'ont inspirée à donner le meilleur de moi-même. Vous avez tous transformé cette expérience en parcours agréable pour moi malgré la crise sanitaire. Merci à l'Institut national de santé publique du Québec et au Centre de recherche du Centre hospitalier de l'Université de Montréal de m'avoir permis d'effectuer mon projet de mémoire au sein de leurs institutions.

Finalement, un grand merci à ma famille et à mes amis qui m'ont apporté leur soutien moral et émotionnel durant tout mon parcours scolaire. Merci de m'avoir inculqué des valeurs qui ont construit la femme que je suis aujourd'hui. Une femme qui n'abandonne pas et qui poursuit ses objectifs personnels malgré les craintes que le lendemain amènera toujours.

# Chapitre 1 : Introduction

L'endométriose est une condition chronique inflammatoire se caractérisant par la présence du tissu de l'endomètre à l'extérieur de la cavité utérine, qui constitue des enjeux importants pour la santé publique (1,2). Cette condition inflammatoire se manifeste cliniquement par des menstruations douloureuses (dysménorrhées), des douleurs pelviennes parfois débilitantes, et diagnostiquées chez 7 % des femmes en âge de procréer au Canada et 10 % à l'échelle mondiale (3,4). Entre 30 % à 50 % des femmes confrontées à l'infertilité sont également atteintes d'endométriose (5). Le nombre de femmes atteintes d'endométriose semble augmenter au Canada, mais la prévalence de celle-ci reste sous-estimée. L'un des nombreux défis associés à l'endométriose est son diagnostic tardif qui survient en moyenne 5,4 années après l'apparition des premiers symptômes (3). Les symptômes principales sont les douleurs pelviennes, les kystes ovariens, et les saignements excessifs (2). Au Canada, l'âge moyen des femmes au moment du diagnostic est de 27,9 ans (3). La présence de la maladie est souvent confirmée suite à un diagnostic différentiel suivi d'un diagnostic d'exclusion puisque plusieurs conditions médicales partagent des symptômes similaires à ceux de l'endométriose (6). Annuellement, les coûts associés à l'endométriose sont estimés à 3200 \$ (CAD) par cas (7), tandis que les frais liés aux hospitalisations à l'échelle nationale sont estimés à 30 millions de dollars (CAD) (7). Les femmes sont hospitalisées en raison des symptômes associés à l'endométriose (2). Bien qu'il existe une meilleure compréhension globale de l'endométriose, la pathogenèse et les enjeux associés à cette condition restent en grande partie incertains (2). Il est donc difficile d'établir le fardeau complet de ce trouble gynécologique.

La morbidité maternelle sévère se caractérise par des complications médicales maternelles graves et potentiellement mortelles qui peuvent se produire à tout moment durant la grossesse jusqu'à 42 jours après la grossesse (8). Le taux de mortalité maternelle a diminué globalement, bien qu'il demeure élevé dans certaines régions du monde (8,9). Le taux de mortalité maternelle rapporté au Canada était de 7,4 décès pour 100 000 grossesses pour la période de 2014/2015 (10). Par contre, pour chaque cas de mortalité maternelle observé dans les pays occidentaux, on envisage qu'entre 15 à 30 cas de morbidité maternelle sévère se produisent également (10,11). La morbidité

maternelle sévère est un indicateur important de la santé maternelle qui aide à mobiliser les efforts en accès aux soins de santé afin de diminuer la mortalité maternelle (8,11). Les morbidités maternelles sévères constituent certaines causes principales de la mortalité maternelle (8,11). La santé maternelle s'inscrivait directement dans le cadre de l'une des cibles des objectifs du Millénaire pour le développement (OMD), soit l'amélioration de la santé maternelle établie par l'Organisation des Nations unies (ONU) (12). Notamment, la cible 5.A. de l'OMD qui visait à « réduire de trois quarts, entre 1990 et 2015, le taux de mortalité maternelle » (11). Bien que cet objectif n'ait pas été atteint, la santé maternelle demeure une cible de l'Agenda 2030 des Objectifs de développement durable (ODD) établis par l'ONU (13). Le taux de morbidité maternelle sévère demeure relativement faible dans les pays ayant des normes élevées de soins maternels (14). Néanmoins, la mortalité maternelle demeure évitable, et une meilleure compréhension des morbidités maternelles sévères qui peuvent mener à la mortalité maternelle est nécessaire afin d'établir des pratiques cliniques efficaces permettant d'atteindre cet objectif.

Dans le cadre des enjeux actuels de la santé publique, une meilleure compréhension de la relation entre l'endométriose et la morbidité maternelle sévère permet d'identifier un facteur de risque possiblement associé à la morbidité maternelle sévère. Établir une telle association à l'échelle populationnelle permettrait de mettre en vigueur des recommandations et des lignes directrices qui visent à cibler les troubles gynécologiques tels que l'endométriose, ainsi que la santé maternelle. Une meilleure compréhension des facteurs de risque de la morbidité maternelle sévère permet également de réduire le taux de mortalité maternelle pour ultimement atteindre l'objectif établi par l'ONU en ce qui concerne la santé et la mortalité maternelle (11,13,15).

Les études antérieures se préoccupent principalement des complications de la grossesse, ainsi que du nouveau-né (15). Les femmes atteintes d'endométriose sont plus à risque de souffrir d'un avortement spontané, d'une grossesse ectopique, du diabète gestationnel et de troubles hypertensifs de la grossesse (15). Les nourrissons nés de femmes atteintes d'endométriose sont quant à eux plus à risque de naître prématurément et d'avoir un faible poids à la naissance (15,16). Quelques études ont établi des associations entre l'endométriose et certaines morbidités maternelles, mais les conditions légères n'étaient pas différenciées des conditions plus sévères

comme la prééclampsie (16). Une méta-analyse récente a présenté une vue globale des complications associées à l'endométriose, incluant quelques morbidités maternelles (17). Ces morbidités comprennent les désordres hypertensifs, l'hypertension gestationnelle, la prééclampsie, le placenta praevia, la rupture du placenta, l'accouchement par césarienne, l'hémorragie postpartum et la perforation intestinale (17)Cependant, en raison des limitations du devis de l'étude et de la présence d'hétérogénéité considérable, il est difficile d'établir la validité externe de ces résultats en ce qui concerne les morbidités maternelles considérées sévères (18).

L'objectif principal de ce mémoire consiste à évaluer la relation entre l'endométriose et le risque de morbidité maternelle sévère chez la population québécoise.

Afin de répondre à cet objectif, une étude de cohorte rétrospective qui vise à estimer l'association entre l'endométriose et le risque de morbidité maternelle sévère a été menée à partir d'une large cohorte de femmes enceintes au Québec.

## Chapitre 2 : Recension de la littérature

### 2.1 Aperçu de l'endométriose

L'endométriose est une condition gynécologique hormono-dépendante qui se caractérise par la présence du tissu de l'endomètre à l'extérieur de la cavité utérine, soit à des sites ectopiques (1,2). Les lésions et stromas associés à l'endométriose affectent principalement les organes de la cavité pelvienne (utérus, ovaires, trompes de Fallope, péritoine pelvien, septum rectovaginal, et vagin), mais également des sites ectopiques tels que l'intestin et toutes cicatrices cutanées (1,19). La maladie d'endométriose n'est pas traitable, mais les symptômes peuvent être traités (2). Les lésions endométriales peuvent être retirées par chirurgie, par contre, de nouvelles lésions peuvent se former ailleurs (20,21). L'utilisation des contraceptifs oraux est également un traitement efficace de l'endométriose, puisque ceux-ci influencent les niveaux hormonaux (20,22).

### 2.2 Système de classification de l'endométriose

L'endométriose peut être classée à partir de plusieurs systèmes de classifications (23). Le système de classification le plus souvent employé est la classification révisée de l'*American Society for Reproductive Medicine* (rASRM) (23). Par contre, il existe d'autres types de classifications de l'endométriose qui considèrent la sévérité des lésions et le nombre de lésions (23,24). Il ne se trouve actuellement aucun système de classification international d'endométriose, et donc il est impossible de déterminer avec certitude le rôle du degré de sévérité de l'endométriose dans le développement de la morbidité maternelle sévère (23). Certains systèmes de classification caractérisent l'endométriose selon le nombre de lésion, tandis que d'autres systèmes caractérisent l'endométriose selon le niveau d'infiltration des lésions endométriales aux sites affectés (23)

### 2.3 Histoire naturelle de l'endométriose

Lors du cycle menstruel, le tissu de l'endomètre se trouvant à l'intérieur de la cavité utérine s'épaissit suite à la réponse hormonale de l'estrogène (25). Durant la phase folliculaire du cycle menstruel normal, l'endomètre s'épaissit et prolifère (26). Si la fertilisation a lieu au moment de l'ovulation, la prolifération du tissu de l'endomètre persiste afin que le processus d'implantation



de l'embryon se produise (27). Si la fertilisation n'a pas lieu, le tissu de l'endomètre se désintègre et quitte la cavité utérine par le canal vaginal lors de la phase lutéale (26). Lors du cycle menstruel chez les femmes atteintes d'endométriose, le tissu d'endomètre s'implante à l'extérieur de l'utérus et n'a pas l'habileté d'être évacué de la cavité utérine lors des menstruations (28). Cette incapacité du tissu de l'endomètre à sortir du corps est à l'origine des lésions endométriales et des stromas propres à l'endométriose (29). Les lésions et les stromas se trouvant sur ces sites ectopiques sont soumis à l'activité hormonale lors du cycle menstruel et mènent à des complications telles que les douleurs pelviennes observées chez les patientes atteintes d'endométriose (28,29).

On ignore actuellement lorsque le processus de pathologie se développe. Certains proposent que l'endométriose se développe au stade embryonnaire, tandis que d'autre suppose que le développement aurait lieu au moment de la puberté (25,30). Les symptômes peuvent se développer à n'importe quel moment au cours de la vie (22). Cependant, la plupart des femmes atteintes d'endométriose ne développent aucun symptômes et l'endométriose demeure non diagnostiqué (31). Les symptômes principales de l'endométriose sont les douleurs pelviennes, les kystes ovariens et les saignements excessifs (2). Les femmes atteintes d'endométriose vivent des phases de régression et de progression de l'endométriose selon des périodes hormonales clés au cours de la vie tels la puberté, la grossesse et la ménopause (21,30). Puisqu'il n'existe aucun traitement de la maladie, les traitements de gestion des symptômes sont poursuivis tout au long de la vie tant qu'elles sont efficaces et ne posent aucun risque pour les femmes atteintes(20). Les symptômes associés à l'endométriose diminuent au moment de la ménopause (32). Cependant, de nouvelles découvertes montrent que les lésions endométriales peuvent se transformer en lésions malignes au moment de la ménopause et mène a un risque accru du cancer ovarien (32).

Une des préoccupations principales liées à l'endométriose est le risque d'infertilité (33). Puisque les lésions endométriales peuvent toucher les organes de l'appareil reproducteur, celles-ci peuvent mener à des complications affectant la fertilité (28). Si le tissu de l'endomètre ectopique obstrue les trompes de Fallope, le zygote fertilisé ne peut pas s'implanter correctement dans l'endométriome de l'utérus. Le zygote s'implante donc ailleurs, pouvant potentiellement mener à

une grossesse ectopique (34,35). Si l'endométriose affecte les ovaires, cette pathologie peut empêcher l'ovulation et par conséquent la fertilisation (36).

Une femme atteinte d'endométriose peut avoir de la difficulté à devenir enceinte ou même à mener une grossesse à terme (27). Les femmes ayant des problèmes de fertilité sont plus susceptibles d'avoir recours à des techniques de procréation assistée afin de devenir enceinte (5,27). Les traitements de fertilité et les techniques de procréation assistée principalement employés au Canada sont l'insémination intra-utérine, la fécondation in vitro, et l'injection intracytoplasmique de spermatozoïdes (58). Des études antérieures conduisent à des conclusions contradictoires en ce qui concerne le risque de morbidité maternelle sévère chez les femmes ayant eu recours à des techniques de procréation assistée afin de concevoir (59,60).

## 2.4 Mécanismes de pathogenèse de l'endométriose

Plusieurs incohérences persistent en ce qui concerne la pathogenèse de l'endométriose. Les hypothèses soulevées afin d'expliquer la présence du tissu de l'endomètre à des sites ectopiques incluent l'hérédité, le phénomène de rétrogradation menstruelle, la théorie de la métaplasie cœlomique et l'inflammation systémique (25,37).

Plusieurs études antérieures suggèrent qu'il se produirait une cause génétique et héréditaire associée à la pathogenèse de l'endométriose (25,37,38). Les femmes ayant un membre de leur famille au premier degré atteint d'endométriose seraient plus à risque de développer l'endométriose que les femmes sans aucun membre de leur famille souffrant d'endométriose (37–40). Cette découverte suggère qu'il se manifesterait une part d'héritabilité associée à l'endométriose (37). Bien que des études d'associations à l'échelle du génome commencent récemment à être réalisées, très peu de gènes candidats ont été identifiés et associés à l'endométriose (29,39,41). Une étude antérieure a pu utiliser avec succès un score de prédiction de risque polygénique dérivant 14 variants génétiques pour détecter des associations génétiques pour l'endométriose (42).

L'hypothèse principale associée au développement de l'endométriose est la théorie de rétrogradation menstruelle (37). Cette théorie a été proposée pour la première fois dans les années 1920 par John A Sampson qui a inventé le terme « kystes de chocolat » afin de décrire les endométriomes ovariens (43). Selon la théorie de rétrogradation menstruelle, l'endométriose serait due à des fragments du tissu de l'endomètre qui atteignent le péritoine pelvien par un reflux des menstruations lors de la phase lutéale (2,25). Ces morceaux de l'endomètre sortent de la cavité utérine par les trompes de Fallope, se fixent à des sites ectopiques et forment des lésions, des kystes et des stromas qui prolifèrent, favorisant ainsi l'inflammation (2). Bien que cette théorie soit depuis longtemps acceptée pour expliquer la pathogenèse de l'endométriose, il demeure que le reflux menstruel se produit à chaque cycle menstruel et celui-ci ne conduit pas nécessairement à l'endométriose chez toutes les femmes (40). Alors, cette théorie n'est pas suffisante afin d'établir un lien causal.

La théorie de métaplasie cœlomique a été formulée par Meyer et suggère que des cellules extra-utérines sont soumises à des changements métaplasiques et se transforment en cellules endométriales (25,40). Selon cette théorie, la différenciation des cellules a lieu suite aux changements hormonaux (25). Cette théorie a été soulignée suite à la découverte du tissu de l'endomètre ectopique au stade embryonnaire chez des fœtus féminins (25). La différenciation cellulaire est une théorie qui permet d'expliquer le développement de l'endométriose à des endroits plus rares tels que l'endométriose de l'intestin et les cicatrices de la peau. Cependant, cette hypothèse n'explique pas nécessairement le développement des types d'endométriose plus communs tels que l'endométriose des ovaires et de l'utérus (40).

Le stress oxydatif et l'inflammation systémique sont des mécanismes de pathogenèse de l'endométriose qui pour lesquels l'intérêt s'est accru récemment. Bien que, par définition, l'endométriose est une maladie hormono-dépendante, particulièrement estrogéno-dépendante, certains soulèvent que celle-ci devrait être caractérisée comme une condition systémique à caractère inflammatoire (29,38). Les lésions endométriales secrètent des cytokines et des agents inflammatoires qui non seulement favorisent le développement de l'endométriose, mais permettent également au corps de demeurer dans un état inflammatoire constant (38). Cette inflammation

chronique serait en partie responsable des symptômes associés à l'endométriose tels que la douleur pelvienne (44).

L'endométriose est souvent classifiée par sa sévérité (légère à sévère) (23). Les lésions endométriales sont parfois caractérisées selon leur activité (24). L'activité de l'endométriose est une méthode de description de l'endométriose qui constitue le comportement des lésions endométriales aux sites affectés. Une lésion endométriale est décrite comme active lorsqu'elle comporte des caractéristiques typiques du tissu de l'endomètre (24). Tandis qu'une lésion endométriale est décrite comme inactive si elle ne comporte pas des caractéristiques typiques de l'endomètre et cesse de proliférer (45). Malgré que cette description de l'endométriose ne soit souvent pas employée dans les études populationnelles, cette description permet d'intégrer les connaissances actuelles de l'histoire naturelle de l'endométriose.

## 2.5 Facteurs de risque de l'endométriose

Plusieurs facteurs de risque qui peuvent expliquer l'augmentation du risque d'endométriose chez les femmes en âge de procréer ont été identifiés dans des études précédentes (37,46).

L'âge au moment des premières menstruations représente un facteur de risque de l'endométriose (37). Les femmes dont les premières règles surviennent plus tôt ont plus de cycles menstruels au cours de leur vie et sont donc potentiellement plus à risque de menstruations rétrogrades (37). Un cycle menstruel court (moins de 27 jours), des menstruations de plus de 7 jours, et la nulliparité présentent des associations similaires avec l'endométriose en raison d'une exposition prolongée des changements périodiques de l'endomètre durant le cycle menstruel (37,46).

En général, l'utilisation actuelle de contraceptifs oraux réduit le risque associé dans le contexte de l'endométriose (22,46). L'utilisation de contraceptif oral favorise un cycle menstruel régulier qui réduit le volume menstruel mensuel durant les menstruations, tout en interférant avec le mécanisme d'implantation de cellules endométriales à des sites ectopiques (46). Par contre, lors

d'une grossesse, le cycle menstruel est interrompu, les menstruations ne se produisent pas et l'utilisation de contraceptifs oraux n'est pas permise. En absence de cycle menstruel, ainsi que les changements hormonaux induit par la grossesse, on anticipe une diminution des symptômes associés à l'endométriose. Une étude précédente a démontré que l'utilisation antérieure des contraceptifs oraux est associée à un risque accru d'endométriose chez les femmes nullipares, mais diminue le risque d'endométriose chez les femmes multipares (47). Cependant, les études antérieures mènent à des conclusions variées qui limitent l'interprétation du risque associé à l'endométriose en absence d'utilisation de contraceptifs oraux durant la grossesse (21,46).

L'âge est un facteur de risque de l'endométriose (37). Les femmes n'ayant pas encore atteint la puberté ou au contraire ayant atteint la ménopause ne sont pas soumises aux mêmes changements hormonaux qu'une femme en âge de procréer (30). L'endométriose est une maladie hormono-dépendante. Les filles prépubères et les femmes ayant atteint la ménopause sont moins à risque d'être atteintes d'endométriose selon les mécanismes de pathogenèse proposés. La seule théorie qui semble proposer un mécanisme plausible est la théorie de métaplasie cœlomique qui propose une étiologie au stade embryonnaire.

Les facteurs génétiques sont un facteur de risque à ne pas négliger (37). Plusieurs études ont établi que les facteurs héréditaires jouent un rôle important dans le développement de l'endométriose (39). Cependant, ce facteur de risque demeure difficile à considérer dans des études populationnelles puisque des biomarqueurs génétiques sont nécessaires afin de bien contrôler pour l'apport génétique associé à l'endométriose.

Le poids corporel est potentiellement un facteur de risque, mais les résultats des études sur l'association entre le poids corporel et l'endométriose demeurent inconsistants (37). Les femmes ayant un indice de masse corporelle plus bas ont un risque plus élevé d'endométriose (46). Ce facteur de risque demeure incertain puisqu'aucun des mécanismes de pathogenèse présentement proposés pour expliquer l'endométriose n'implique la répartition de la graisse corporelle.

L'origine ethnique est également un facteur de risque d'intérêt (48). Les femmes asiatiques et caucasiennes sont plus à risque d'être atteintes d'endométriose (48). Ce facteur de risque est contestable, car il demeure que l'endométriose est sous-estimée dans certaines régions, surtout dans les pays non industrialisés (49). On suggère que les différences parmi les groupes ethniques seraient en raison de certaines particularités génétiques propres à ces groupes, et non en raison de la nature pathogénique de l'endométriose.

Le statut socioéconomique représente un autre facteur de risque important puisque celui-ci est un indicateur du style de vie (37). Les femmes ayant un statut socioéconomique élevé sont plus à risque d'avoir l'endométriose (37). Ces femmes ont des caractéristiques sociales qui sont fortement associées avec l'endométriose telle qu'un meilleur emploi, une alimentation particulière, ainsi qu'un poids corporel plus faible (37).

La présence de comorbidité est un facteur de risque de l'endométriose non spécifique qui cible directement ou indirectement les fonctions gynécologiques. Les femmes ayant des habitudes de vie ou des troubles hypertensifs sont plus susceptibles de développer des complications maternelles durant leur grossesse (37,50). On comprend le tabagisme, la consommation d'alcool, l'hypertension et l'hypercholestérolémie (37,51). Ces comorbidités exacerbent des mécanismes pathogéniques tels que le stress oxydatif et l'inflammation chronique qui sont également impliquées dans l'endométriose (52).

## 2.6 Aperçu de la morbidité maternelle sévère

Le taux de morbidité maternelle sévère demeure stable au Canada, mais est particulièrement élevé dans les territoires canadiens du Nunavut et du Yukon (53,54). La morbidité maternelle sévère est une complication médicale grave et potentiellement mortelle touchant les femmes enceintes à tout moment durant la grossesse jusqu'à 42 jours suivants le moment de l'accouchement (55). Les 42 jours suivants la grossesse sont identifiés comme les 6 semaines postpartum, soit une période critique pour la santé maternelle (56). Ces complications se distinguent des complications légères à modérées car elles nécessitent une hospitalisation afin d'être correctement traitées. La morbidité maternelle sévère englobe un grand nombre de

complications potentiellement mortelles définies par des experts médicaux (10). La morbidité maternelle sévère peut se développer et se manifester suite à des comorbidités présentes chez les femmes avant la grossesse.

Bien que la définition de la morbidité maternelle sévère se distingue légèrement selon les régions, elle inclut principalement des complications hypertensives, hémorragiques, gynécologiques et immunitaires (55). On observe une disparité de morbidité maternelle entre les groupes ethniques, particulièrement aux États-Unis, et cette dissemblance est expliquée en raison de la divergence d'accès aux soins de santé (57).

La morbidité maternelle sévère est un indicateur du niveau de soins maternels dans un pays ou une région géographique (14,55). La morbidité maternelle sévère demeure une des approches visant à cibler la mortalité maternelle. Les pays non industrialisés démontrent un très haut taux de prévalence de mortalité maternelle, et par conséquent des hauts taux de prévalences de morbidité maternelle sévère (14). Par contre, chez les pays industrialisés, la mortalité maternelle est relativement rare en raison des faibles taux de mortalité maternelle, et par conséquent les taux de morbidité maternelle sévère demeurent également relativement faibles (14). Cette disparité est expliquée en partie par les différences en accès aux soins maternels ainsi que la qualité des soins obstétricaux et gynécologiques dans les pays industrialisés (14,58). Bien que les taux de morbidité maternelle sévère demeurent stables au Canada pendant longtemps, on observe depuis quelques années une légère augmentation (10,53).

Plusieurs études soulèvent que des particularités individuelles contribuent à la morbidité maternelle sévère (59,60). Parmi ces caractéristiques, on comprend la présence de comorbidité tels les désordres hypertensifs, l'origine ethnique, l'âge maternel et la parité comme des facteurs de risque de la morbidité maternelle sévère (59,60). En effet, plusieurs études antérieures soulignent que l'origine ethnique explique certaines disparités tels le statut socioéconomique et le seuil de pauvreté, qui influence le risque de morbidité maternelle sévère (59,60). Ces résultats soulignent que les facteurs sociodémographiques peuvent être aussi importants que les facteurs biologiques dans la compréhension de la morbidité maternelle sévère (59,60).

Certaines morbidités maternelles sévères peuvent être évitées grâce à des stratégies de prévention. Par exemple, la prééclampsie peut être contrôlée avec de l'aspirine durant la grossesse (61). D'autres stratégies de prévention comprennent la vaccination contre les maladies infectieuses courantes comme l'influenza pour prévenir contre les complications liées aux infections virales (62).

La compréhension actuelle de la morbidité maternelle sévère se concentre principalement sur les complications survenant au moment de l'accouchement et très peu d'études ont exploré le risque de morbidité maternelle sévère durant la période avant l'accouchement (57,63).

## 2.7 Lacunes de la littérature actuelle

D'une perspective globale, les connaissances actuelles de la relation entre l'endométriose et la morbidité maternelle sévère demeurent limitées. Bien que l'endométriose soit établie comme un désordre gynécologique commun qui affecte la capacité d'un grand nombre de femmes de devenir enceinte (28,33). Les études actuelles rapportent principalement sur des complications limitées lors de la grossesse et ne couvrent pas un large éventail des problèmes associés (15–17,50). La majorité des travaux portent sur les complications dites légères à modérer chez les femmes, soit les formes non sévères de prééclampsie, les désordres hypertensifs, le risque d'accouchement prématuré et d'accouchement par césarienne (15–17,36,50). Si ces complications sont évaluées tôt durant la grossesse, celles-ci peuvent être évitées grâce à une gestion clinique appropriée (64).

Par ailleurs, très peu d'études intègrent les connaissances de l'histoire naturelle de l'endométriose, soit l'activité de l'endométriose dans la relation entre l'endométriose et la morbidité maternelle sévère. Les études antérieures considèrent simplement l'exposition de l'endométriose selon sa présence, peu importe son apparence clinique (15,16). En raison d'absence de traitement définitif de l'endométriose, les femmes qui en y sont atteintes sont décrites comme ayant une prise en charge chronique de la maladie (29,38). Ces femmes auront toujours l'endométriose mais peuvent connaître de nombreuses phases de régression et de progression de



la maladie en raison d'évènements clés au cours de la vie tels la puberté, la grossesse et la ménopause (21,30).

Enfin, quelques éléments méthodologiques tels qu'une taille d'échantillon plus restreint et une puissance insuffisante limitent la capacité de déduire une association entre l'endométriose et la morbidité maternelle sévère dans certaines études (15,16,50).

## 2.8 Cadre conceptuel

La relation entre l'endométriose et le risque de morbidité maternelle sévère a été illustrée à l'aide d'un *cadre conceptuel* (Figure 1).

Un cadre conceptuel est une représentation graphique qui permet de visualiser les diverses théories sous-jacentes d'une problématique en recherche (65). Un cadre conceptuel illustre un chemin représenté par une flèche dirigée indiquant la relation entre deux variables (une variable indépendante et dépendante) dans un chemin (66). Un cadre conceptuel permet également d'identifier un ensemble de variables, soit des variables médiatrices, des variables modératrices et des variables de contrôle qui peuvent influencer l'association observée et doivent être prises en compte lors des analyses (66).

Dans le cadre conceptuel construit, l'endométriose est la variable indépendante et la morbidité maternelle sévère est la variable dépendante.

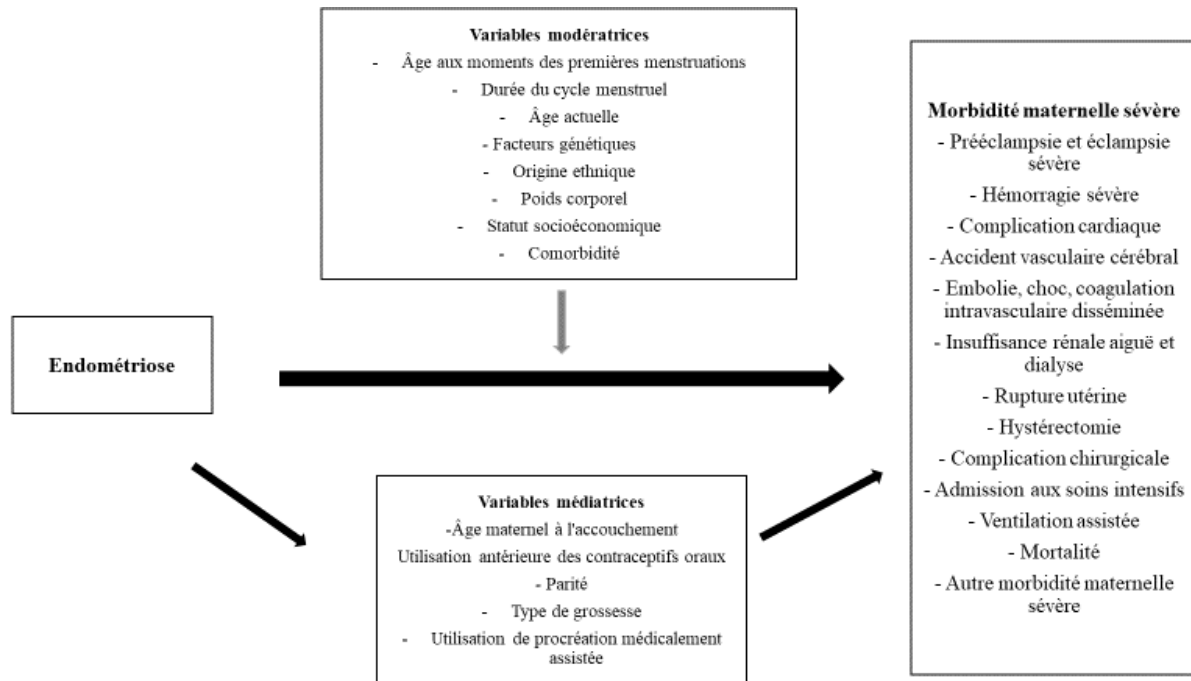
Les variables modératrices sont des variables qui ne sont pas affectées par la variable indépendante mais qui peuvent influencer la relation entre la variable dépendante et la variable indépendante (66). Dans le cadre de cette étude, les variables modératrices correspondent aux caractéristiques individuelles qui ne sont pas affectées par l'endométriose mais qui peuvent influencer l'association entre l'endométriose et le risque de morbidité maternelle sévère. Les caractéristiques individuelles identifiées sont l'âge au moment des premières menstruations, la durée du cycle menstruel, l'âge actuelle, les facteurs génétiques, l'origine ethnique, le poids corporel, le statut socioéconomique, la comorbidité. Actuellement, le lien causal entre

l'endométriase et la morbidité maternelle n'a pas été établi. Nous savons que des facteurs de risque tels que l'âge maternel, la comorbidité, le poids corporel, la grossesse multiple, le statut socioéconomique, l'hérédité et les facteurs génétiques peuvent influencer cette association (37,46).

Quant à elles, les variables médiatrices sont des variables qui sont affectées par la variable indépendante et peuvent influencer la variable dépendante (66). Dans le cadre de cette étude, les variables médiatrices correspondent aux facteurs de risque de l'endométriase qui influencent le risque de morbidité maternelle sévère. Les facteurs de risque identifiés sont l'âge maternel à l'accouchement, l'utilisation antérieure de contraceptifs oraux, la parité, le type de grossesse (unique ou multiple) et l'utilisation de techniques de procréation assistée (37,60,63).

Dans nos analyses, nous avons contrôlé pour les variables de confusion potentielles qui ont pu être identifiées à partir des données disponibles. Ces variables comprennent l'âge au moment de l'accouchement, la parité, le type de grossesse, la comorbidité, le statut socioéconomique, le lieu de résidence et l'année d'accouchement afin de considérer les différences des pratiques médicales ainsi que les différences d'accès aux soins médicaux selon les régions.

L'utilisation de la procréation médicalement assistée est un facteur qui agit en tant que proxy afin d'évaluer l'apport des complications liées à l'infertilité qui ne peut pas être directement mesurée dans une étude populationnelle. On ignore la contribution génétique et héréditaire dans l'estimation de l'association de cette étude, car elle ne peut pas être mesurée en absence de biomarqueurs ou de gènes candidats. Le lieu de résidence et l'année d'accouchement sont des variables disponibles propres à notre cohorte qui permettent d'ajuster pour des tendances observées dans la population.



**Figure 1** Cadre conceptuel de la relation entre l'endométriose et le risque de morbidité maternelle sévère. Les associations sont indiquées par les flèches noires unidirectionnelles.

## **Chapitre 3 : Objectif**

L'objectif principal de ce mémoire consiste à estimer la relation entre l'endométriose et le risque de morbidité maternelle sévère.

## Chapitre 4 : Méthodologie

### 4.1 Devis d'étude

Cette étude est une étude observationnelle de cohorte rétrospective basée sur la population. Ce devis d'étude comprend deux groupes observationnels soit un groupe d'exposition et un groupe de comparaison. Le groupe d'exposition est constitué de femmes qui ont accouché ayant reçu un diagnostic d'endométriose, tandis que le groupe de comparaison inclut des femmes qui ont accouché n'ayant pas reçu de tel diagnostic et sert de groupe de référence. Ce type de devis permet d'estimer l'association entre l'endométriose et la morbidité maternelle sévère. La cohorte étudiée a été suivie durant la période d'étude qui s'étend du 1<sup>er</sup> avril 1989 au 31 mars 2020. La période de suivi de l'endométriose chez toutes les femmes était avant, durant ou après la grossesse. L'issue d'intérêt est la morbidité maternelle sévère. La période de suivi de la morbidité maternelle sévère couvre la date de conception identifiée jusqu'aux 42 jours suivants l'accouchement (y compris lors de l'accouchement). La date de conception est une variable dérivée à partir de la date de naissance et l'âge gestationnel, soit des informations présentes dans les données administratives. La date de conception est calculée en estimant la date de naissance moins la durée de la grossesse (l'âge gestationnel en jours) inscrite dans les données administratives. La période maximale de suivi de cette étude comprend 31 années.

### 4.2 Population à l'étude

Cette étude comprend tous les accouchements ayant eu lieu en milieu hospitalier dans la province de Québec au Canada entre le 1<sup>er</sup> avril 1989 et le 31 mars 2019. Tandis que la période de suivi pour la mesure de l'exposition et de l'issue d'intérêt s'étend du 1<sup>er</sup> avril 1989 jusqu'au 31 mars 2020. Toutes les femmes incluses dans cette cohorte possédaient un numéro d'assurance maladie (NAM) permettant un suivi. Toute femme n'ayant pas accouché en milieu hospitalier situé au Québec ou n'ayant pas de NAM a été exclue de la cohorte finale. Cette étude est caractérisée comme une étude populationnelle puisque 99 % des accouchements dans la province de Québec ont lieu en milieu hospitalier. De ce fait, cette cohorte est représentative de la population

québécoise. La cohorte finale comprend 2 412 823 grossesses, dont 106 440 grossesses chez des femmes atteintes d'endométriose et 2 306 383 grossesses chez des femmes sans endométriose.

L'unité de mesure de cette étude est un accouchement. Une femme respectant les critères d'inclusion peut être présente plus d'une fois dans la cohorte si elle a accouché à plusieurs reprises durant la période à l'étude.

### 4.3 Provenance des données

Les données utilisées dans cette étude proviennent du registre Maintenance et exploitation des données pour l'étude de la clientèle hospitalière (MED-ÉCHO). C'est une base de données fournie par la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ) du Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) qui comprend toutes les données administratives hospitalières de la province de Québec, Canada. Le fichier comprend toutes les informations médico-administratives associées à un séjour en milieu hospitalier au Québec (67). Dans le cadre de cette étude, les données extraites dans des fichiers sécurisés ont été anonymisées et étaient non-identifiables.

### 4.4 Considérations éthiques

L'étude réalisée dans le cadre de ce projet de mémoire ne requiert aucune approbation par un comité d'éthique à la recherche. Une dérogation éthique par le Comité d'éthique à la recherche du Centre de recherche du Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CRCHUM) a été obtenue. Toutes informations identificatoires étaient anonymisées, et les bases de données nécessaires pour l'étude étaient accessibles à partir de serveurs et fichiers sécurisés.

### 4.5 Instruments de mesure des variables

Les instruments de mesure utilisés dans cette étude ont permis d'identifier des conditions médicales des femmes tout au long de la période d'étude. Les 9<sup>e</sup> et 10<sup>e</sup> révisions de la Classification internationale des maladies (CIM-9, CIM-10) ont été utilisées afin d'identifier les conditions médicales dans le fichier MED-ÉCHO. La CIM permet d'identifier une variété de maladies cliniques à partir de codes diagnostics établis par l'Organisation mondiale de la Santé

(OMS) (68). Puisque la période de suivi de cette étude s'étend de 1989 jusqu'à 2019, deux révisions de la CIM ont dû être employées. L'endométriose et les complications médicales qui constituent la morbidité maternelle sévère sont présents dans les deux révisions de la CIM. Du 1<sup>er</sup> avril 1989 jusqu'au 31 mars 2006, les diagnostics médicaux ont été identifiés à partir de la 9<sup>e</sup> révision de la CIM (CIM-9). À partir du 1<sup>er</sup> avril 2006 jusqu'au 31 mars 2019, les diagnostics médicaux ont été identifiés à partir de la 10<sup>e</sup> révision de la CIM (CIM-10).

Dans le fichier MED-ÉCHO, certaines conditions médicales sont également identifiables à partir des méthodes de traitements ou des interventions médicales. La Classification canadienne des actes diagnostiques, thérapeutiques et chirurgicaux (CCA) et la Classification canadienne des interventions en santé (CCI) ont été utilisées à cette fin. La CCA a été employée afin d'identifier les interventions couvertes par la CIM-9 (entre le 1<sup>er</sup> avril 1989 jusqu'au 31 mars 2006). Pour la période qui s'étend du 1<sup>er</sup> avril 2006 jusqu'au 31 mars 2019, la CCI a été employée afin d'identifier les interventions couvertes par la CIM-10.

## 4.6 Variables de l'étude

Toutes les variables incluses dans cette étude proviennent de données disponibles à partir de la base de données MED-ÉCHO provenant de la RAMQ. C'est une base de données fournie par la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ) du Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS). La base de données MED-ÉCHO contient les informations médico-administratives associées à une hospitalisation ou à une chirurgie d'un jour dans un milieu hospitalier dans la province de Québec. Cette base de données contient des informations sociodémographiques tels la date de naissance, le numéro d'assurance social crypté (NAM). On retrouve également des informations médicales tels les diagnostics médicaux (1 diagnostic principal et jusqu'à 40 diagnostics secondaires), les types d'interventions fournies et les codes de services employés durant le séjour hospitalier. Le diagnostic principal ainsi que les diagnostics secondaires ont été considérés pour la mesure de l'endométriose et la morbidité maternelle sévère.

### 4.6.1 Variable d'exposition

La variable d'exposition dans le cadre de cette étude était l'endométriose confirmée par laparoscopie. Les femmes atteintes d'endométriose qui nécessitaient un traitement à l'hôpital ont

été identifiées par des codes de diagnostic correspondant à l'endométriose soit, avant, pendant ou après une grossesse. Les données disponibles dans la base de données MED-ÉCHO ne permettent pas de différencier entre les femmes atteintes d'endométriose confirmée par laparoscopie des femmes atteintes d'endométriose non confirmée. Une femme est identifiée comme atteinte d'endométriose par la présence d'un code de diagnostic d'endométriose, les femmes absentes de ce code ne sont simplement pas identifiées dans le groupe d'exposition. En raison de cette particularité, on ignore le nombre de femmes d'endométriose non diagnostiquée ou les cas présumés.

L'endométriose a été identifiée dans le fichier de MED-ÉCHO grâce aux codes 617.0-617.6, 617.8-617.9 de la CIM-9 et aux codes N80.0-N80.6, N80.8-N80.9 de la CIM-10. Dans les CIM-9 et CIM-10, l'endométriose est classée selon la région touchée. Les divers endroits ayant été identifiés sont : l'utérus (617.0, N80.0), les ovaires (617.1, N80.1), les trompes de Fallope (617.2, N80.2), le péritoine pelvien (617.3, N80.3), le septum rectovaginal et le vagin (617.4, N80.4), l'intestin (617.5, N80.5), sur toute cicatrice cutanée (617.6, N80.6), autre endométriose (617.8, N80.8), et endométriose sans précision (617.9, N80.9).

Dans ce mémoire, l'exposition a été traitée comme une variable dichotomique, soit présence (1) ou absence (0) d'endométriose, sans tenir compte de la région touchée.

La variable d'exposition soit l'endométriose a été stratifiée selon son niveau d'activité durant la grossesse. La variable d'exposition principale a donc été transformée en variable catégorielle dans les analyses ultérieures, soit l'endométriose active durant la grossesse, l'endométriose inactive durant la grossesse et l'endométriose diagnostiquée après la grossesse. Les femmes identifiées comme atteintes d'endométriose pouvaient uniquement être considérées dans l'un des groupes d'exposition, et non identifiées simultanément dans plusieurs groupes d'exposition.

1. Endométriose active durant la grossesse : Ce groupe représente les femmes ayant des codes de diagnostic pour l'endométriose enregistrées à tout moment durant la grossesse, soit entre la conception et l'accouchement.



2. Endométriose inactive durant la grossesse : Ce groupe représente les femmes ayant des codes de diagnostic pour l'endométriose exclusivement avant la grossesse. Aucune complication d'endométriose n'a été enregistrée dans les données administratives par la suite, que ce soit durant ou après la grossesse.
3. Endométriose diagnostiquée après la grossesse : Ce groupe représente les femmes ayant des codes de diagnostic pour l'endométriose exclusivement après la grossesse durant la période d'étude. On émet l'hypothèse qu'au moment de la grossesse ces femmes sont également atteintes d'endométriose, mais qu'aucune complication liée à la maladie n'avait été enregistrée dans les données administratives.

#### 4.6.2 Variable d'issue d'intérêt

La variable d'issue d'intérêt principale de cette étude est la morbidité maternelle sévère. La morbidité maternelle sévère regroupe un ensemble de complications maternelles potentiellement mortelles pouvant se produire à tout moment durant la grossesse et jusqu'à 42 jours après l'accouchement (54).

La variable de morbidité maternelle sévère a été mesurée comme une variable composite dichotomique, soit présence (1) ou absence (0) de morbidité maternelle sévère durant la période de suivi, soit entre le moment de conception et jusqu'à 42 jours après l'accouchement. Chacune des complications prise en compte devaient également se produire dans cet intervalle de temps afin d'être identifié comme un événement de morbidité maternelle sévère. Les conditions médicales considérées comme une morbidité maternelle sévère ont été identifiées selon la classification du Système canadien de surveillance périnatale (SCSP). Les conditions médicales constituant la variable de morbidité maternelle sévère selon le SCSP sont : la prééclampsie et éclampsie sévères, l'hémorragie sévère, la complication cardiaque, l'accident vasculaire cérébral, l'embolie, choc et coagulation intravasculaire disséminée, l'état septique, l'insuffisance rénale aiguë et dialyse, la rupture utérine, l'hystérectomie, la complication chirurgicale, l'admission aux soins intensifs, la ventilation assistée, la mortalité et autre morbidité maternelle sévère (10).

Le moment de la manifestation de la morbidité maternelle sévère a également été considéré dans une analyse supplémentaire. Les périodes identifiées sont la morbidité maternelle sévère durant la grossesse, durant l'accouchement et durant la période postpartum selon la définition du SCSP (53).

1. Période durant la grossesse : Ce moment représente une morbidité maternelle sévère qui a lieu durant la grossesse jusqu'au moment de l'accouchement. Les femmes atteintes d'une morbidité demeurent enceintes au-delà de cet événement.
2. Période durant l'accouchement : Ce moment représente une morbidité maternelle sévère qui a lieu au même moment de l'accouchement, soit à l'hospitalisation identifiée de la naissance.
3. Période durant la période postpartum : Ce moment représente une morbidité maternelle sévère qui a lieu à tout moment après l'accouchement jusqu'aux 42 jours suivants.

#### 4.6.3 Variable des issues d'intérêt spécifiques

Les conditions médicales spécifiques constituant la morbidité maternelle sévère, ont été identifiées comme des variables d'intérêt spécifiques. Cette distinction permet d'évaluer l'association individuelle avec l'endométriose. Les conditions médicales spécifiques suivantes ont été considérées :

1. Prééclampsie sévère et éclampsie : La prééclampsie se définit par « l'apparition ou l'aggravation d'une hypertension existante avec protéinurie après 20 semaines de gestation » (69). La prééclampsie sévère a été identifiée grâce au code de 642.5 de la CIM-9 et aux codes O14 (entre 2006 et 2011) et O14.1-O14.2 (entre 2012 et 2019) de la CIM-10. L'éclampsie se définit par « des crises comitiales généralisées inexplicables survenant au cours d'une pré-éclampsie » (69). L'éclampsie a été identifiée grâce au code 642.6 de la CIM-9 et au code O15 selon la CIM-10.
2. L'hémorragie sévère : L'hémorragie sévère se définit par « l'écoulement de sang par le vagin au cours d'une grossesse » (70). Les diverses complications incluses étaient le placenta prævia avec transfusion sanguine, une rupture du placenta avec coagulopathie, l'hémorragie avant l'accouchement ou durant l'accouchement avec coagulopathie,

l'hémorragie durant l'accouchement avec coagulopathie, l'hémorragie après l'accouchement avec transfusion sanguine et le curetage avec transfusion sanguine. Ces conditions ont été identifiées grâce aux codes 286, 641.1-641.9, 666 de la CIM-9 et aux codes O44.1, O45.0, O46.0, O67, O72 de la CIM-10.

3. Complication cardiaque : Les complications cardiaques survenant durant la grossesse sont la cardiomyopathie, l'arrêt cardiaque, l'infarctus du myocarde et l'insuffisance cardiaque. Ces complications ont été identifiées grâce aux codes 410, 325, 427.4, 427.5, 428, 514, 518.4, 668.1 de la CIM-9 et aux codes I21, I22, I42, I43, I46, I49.0, I50, J81, O74.2, O89.1, O90.3 de la CIM-10.
4. Accident vasculaire cérébral : Un accident vasculaire cérébral se définit par un « accident neurologique localisé de durée supérieure à 24 heures, causé par une lésion vasculaire cérébrale » (71). Les diverses complications ont été identifiées grâce aux codes 431-434, 671.5, 674.0 de la CIM-9 et aux codes I60-I64, O22.5, O87.3 de la CIM-10.
5. Embolie, choc et coagulation intravasculaire disséminée : L'embolie se définit par « l'obstruction brutale d'un vaisseau, le plus souvent d'une artère, par la migration d'un corps étranger (appelé embolie) véhiculé par la circulation sanguine » (72). L'embolie a été identifiée grâce au code 673 de la CIM-9 et au code O88 de la CIM-10. Le choc se définit par une « insuffisance circulatoire aiguë consécutive à une diminution rapide du volume sanguin circulant » (73). Le choc a été identifié grâce aux codes 669.1, 785.5, 995.0, 999.4 de la CIM-9 et aux codes O75.1, R57, T80.5, T88.6 de la CIM-10. La coagulation intravasculaire disséminée se définit par « la formation de caillots dans les petits vaisseaux sanguins et la chute des facteurs de coagulation se traduisant par des thromboses dans la plupart des organes, et par des saignements diffus » (74). La coagulation intravasculaire disséminée a été identifiée grâce au code 286.6 de la CIM-9 et au code D65 de la CIM-10.
6. État septique : L'état septique se définit par un « syndrome clinique associant un syndrome de réponse inflammatoire systémique (SRIS) à une infection confirmée au moins clinique » (75). Les complications ayant été considérées comme l'état septique inclut la septicémie durant la grossesse et la septicémie puerpérale. Ces conditions ont été identifiées grâce aux codes 659.3, 670 de la CIM-9 et aux codes O75.3, O85 de la CIM-10.

7. Insuffisance rénale aiguë et dialyse : L'insuffisance rénale aiguë se définit par la « réduction de la capacité des reins à assurer la filtration et l'élimination des produits de déchet du sang, à contrôler l'équilibre du corps en eau et en sels et à régulariser la pression sanguine » à court terme (76). Ces conditions ont été identifiées grâce aux codes 584, 586, 669.3 de la CIM-9 et aux codes N17, N19, N99.0, O90.4 de la CIM-10.
8. Rupture utérine : La rupture utérine se définit par « une déchirure spontanée de l'utérus qui peut provoquer une expulsion du fœtus dans la cavité péritonéale » (77). La rupture utérine a été identifiée grâce aux codes 665.0, 665.1 de la CIM-9 et aux codes O71.0, O91.1 de la CIM-10.
9. Hystérectomie : L'hystérectomie se définit par « l'ablation chirurgicale de l'utérus » (78). L'hystérectomie a été identifiée grâce aux codes 80.29-80.69, 86,42 de la CCA et aux codes 1.PL.74, 1.RM.87.LA-GX, 1.RM.89.LA, 1.RS.74, 1.RS.80, 5.MD.60.CB, 5.MD.60.KE, 5.MD.60.RC, 5.MD.60.RD de la CCHI.
10. Complication chirurgicale : La complication chirurgicale survenant durant la grossesse considérée était toute complication ayant eu lieu suite à une intervention chirurgicale durant la grossesse. La complication chirurgicale a été identifiée grâce au code 669.4 de la CIM-9 et au code O75.4 de la CIM-10.
11. Admission aux soins intensifs : L'admission aux soins intensifs se définit par un séjour hospitalier nécessaire pour l'administration de soins et la surveillance médicale du patient. L'admission aux soins intensifs n'est pas identifiée par des codes diagnostics ou procéduraux, mais est représenté dans les bases de données MED-ÉCHO comme variable dichotomique soit présence (1) ou absence (0) de date d'admission.
12. Ventilation assistée : La ventilation assistée se définit par une « technique permettant de suppléer d'une manière partielle à une ventilation défaillante » (79). La ventilation assistée a été identifiée grâce aux codes 10.04, 10.05, 43.19, 43.21 de la CCA et aux codes 1.GZ.31.CA-ND, 1.GZ.31.CR-ND de la CCHI.
13. Mortalité : La mortalité se définit par le « phénomène de la mort. » (80) La mortalité n'est pas identifiée par des codes diagnostics ou procéduraux, mais est représenté dans les bases de données MED-ÉCHO comme variable dichotomique soit présence (1) ou absence (0) de date de décès.

14. Autre morbidité maternelle sévère : Les autres complications maternelles considérées comme étant une morbidité maternelle sévère comprenaient entre autres la stéatose hépatique aiguë gravidique, les complications de l'anesthésie, l'asthme aigu grave, le syndrome de détresse respiratoire aiguë, l'abdomen aigu, la correction de l'utérus inversé, l'anémie falciforme avec crise, la psychose aiguë et l'épilepsie. Ces conditions ont été identifiées grâce aux codes 042, 282.6, 282.62, 282.64, 282.69, 293.0, 345.2, 345.3, 493.01, 293.11, 493.21, 493.91, 518.82, 540, 541, 567, 571.8, 614.5, 668.0, 668.1-668.2 de la CIM-9 et aux codes B20-B21, B22, B23, B24, D57.0, F53.1, F23, G41, J45.01, J45.11, J45.81, J45.91, J80, K35, K37, K65, N73.3, N73.5, O26.6, O29.0, O29.1-O29.2, O74.0, O74.1, O74.2-O74.3, O89.0, O89.1-O89.2, O98.7 de la CIM-10.

#### 4.6.4 Variables d'ajustement

Certaines variables soupçonnées comme des variables de confusion de l'association ciblée ont été traitées comme des variables d'ajustement dans les modèles d'analyses. Les variables incluses sont l'âge maternel à l'accouchement, la parité, une grossesse multiple, la comorbidité, le statut socioéconomique, le lieu de résidence, l'année d'accouchement et l'utilisation de technologies de procréation assistée. Les informations nécessaires qui permettent la construction des variables statut socioéconomique et lieu de résidence proviennent des sources de données du Recensement de la population canadienne (81,82). Le recensement est un questionnaire mené par Statistique Canada qui collecte des informations sociaux, démographiques et économiques des résidents canadiens (83). Les données recueillies permettent de dériver 6 indicateurs socio-économiques qui composent l'indice de défavorisation matérielle (84,85)

1. Âge maternel : l'âge de la mère au moment de l'accouchement a été traité comme une variable catégorielle, soit moins de 25 ans (<25 ans), entre 25 et 34 ans (25-34 ans) et plus de 35 ans ( $\geq 35$  ans).
2. Parité : La parité de la femme a été traitée comme une variable binaire, soit multipare (1) ou nullipare (0) au moment de l'accouchement. Cette variable a été construite à partir du NAM de la femme afin d'identifier le nombre de grossesses ou d'accouchements présents dans la base de données MED-ÉCHO. Cette variable permet de déterminer si

l'hospitalisation qui concerne l'accouchement à l'étude représente la première grossesse enregistrée de la femme, ou bien si des grossesses antérieures sont enregistrées dans les données administratives. Les données disponibles ne permettent pas d'identifier les grossesses antérieures, soit avant la période de suivi (année 1989).

3. Type de grossesse : Le type de grossesse a également été considéré comme une variable binaire, soit une grossesse multiple (1) ou une grossesse unique (0). Cette variable est construite à partir du nombre d'apparitions du NAM de la femme pour une date d'hospitalisation d'accouchement. Une grossesse unique est identifiée si le NAM de la femme apparaît une seule fois pour un nouveau-né identifié au moment d'une hospitalisation d'accouchement. Une grossesse multiple est identifiée si le NAM de la femme apparaît plusieurs fois pour plusieurs nouveau-nés identifiés au moment d'une hospitalisation d'accouchement.
4. Comorbidité : La comorbidité a été traitée comme une variable binaire soit présence (1) ou absence (0) d'une variété de conditions médicales préexistantes présente chez la femme au moment de la grossesse. Les comorbidités incluses ont été identifiées à partir de la définition stricte des données administratives qui considère au moins une mention des codes identifiés lors d'une hospitalisation (86). La validité de cette définition aux fins d'utilisation de données administratives dans le cadre de la recherche est connue et a été évaluée dans des études antérieures (86–90). Les conditions médicales considérées sont : l'obésité (CIM-9 278.0, 649.1, V77.8 ; CIM-10 E66), le diabète (CIM-9 249, 250, 648.0; CIM-10 E10, E11, E13, E14, O24.5, O24.6, O24.7), l'hypertension (CIM-9 401-405, 642.0, 642.1, 642.2, 642.7, 642.9; CIM-10 I10-I15, O10-O11), la dyslipidémie (CIM-9 272.0-272.4, V77.91 ; CIM-10 E78), le tabagisme, soit la dépendance et l'effet de la nicotine (CIM-9 305.1, V15.82, 649.0, 989.84 ; CIM-10 F17, T65.2, Z50.8, Z58.7, Z71.6, Z72.0, Z86.42). Les troubles liés à l'utilisation de l'alcool (CIM-9 291, 303, 305.0, 357.5, 425.5, 535.3, 571.0-571.3, 577.9, 655.4, 790.3, 980.0, V79.1 ; CIM-10 F10, G62.1, K29.2, K70, K85.2, K86.0, K86.9, O35.4, T51.0, X45, X65, Y15, Z50.2, Z71.4, Z72.1, Z86.40), les troubles liés à l'utilisation de drogues (CIM-9 292, 304, 305.2-305.9, 648.3, 655.5, 965.0, 967, 970, V11.3, V58.6, V65.42, 969.1 et 969.9 ; CIM-10 F11-F19, O35.5, R78.1-

R78.5, T40, T42.3, T42.4, T42.6, T42.7, T43.3, T43.4-T43.6, T43.8, T43.9, X42, X62, Y12, Z50.3, Z71.5, Z72.2, Z86.41, Z86.48).

5. Statut socioéconomique : Le statut socioéconomique maternel a été traité comme une variable catégorielle, soit défavorisée (1), favorisée (0) ou inconnue (2). Le statut socioéconomique est une variable dérivée de l'indice de défavorisation matérielle qui est attribué à chaque individu selon le niveau d'éducation, le taux d'emploi et le salaire moyen des quartiers de recensement de la population (85). L'indice de défavorisation comprend cinq quintiles, du plus favorisé (quintile 1) au plus défavorisé (quintile 5). À partir de l'indice de défavorisation, le statut socioéconomique favorisé a été identifié comme un indice de défavorisation incluant le quintile 1 au quintile 4. Le statut socioéconomique défavorisé a été identifié comme un indice de défavorisation incluant le quintile 5. Finalement, si l'indice de défavorisation matérielle était manquant, le statut socioéconomique a été identifié comme inconnu.
6. Lieu de résidence : Le lieu de résidence a été traité comme une variable catégorielle soit en milieu urbain (1), rural (0) ou inconnu (2). Le lieu de résidence a été identifié à partir du code postal associé au NAM de la femme au moment de l'accouchement. Le lieu de résidence est une variable catégorielle identifiée à partir du code postal correspondant à la municipalité de la femme au moment de l'accouchement (91).
7. Année d'accouchement : L'année de l'accouchement a été traitée comme une variable catégorielle, soit les périodes de 1989 à 1999, 2000 à 2009 et 2010 à 2019.
8. Utilisation de technologies de procréation assistée : L'utilisation de technologies de procréation assistée a été traitée comme une variable binaire, soit présence (1) ou absence (0). Les codes diagnostics identifiant les technologies de procréation assistée ne sont disponibles que depuis 2008 dans la base de données MED-ÉCHO. Une hospitalisation avec au moins un code diagnostic de la CIM-10 correspondant à (Z31, Z37.001, Z37.901, Z37.201, Z37.501, Z37.601, Z37.511, Z37.611, Z37.521, Z37.621, Z37.531, Z37.631, Z37.581, Z37.681, Z37.591, Z37.691, Z37.911, Z37.101, Z37.301, Z37.401, Z37.701, Z37.711, Z37.721, Z37.731, Z37.781, Z37.791, Z38.101, Z38.011) parmi tous les diagnostics associés à l'hospitalisation pouvait être identifié comme une femme ayant eu recours à la procréation assistée.

## 4.7 Analyses statistiques

Les caractéristiques maternelles de la population étudiée ont été présentées pour la période d'étude s'étalant du 1<sup>er</sup> avril 1989 au 31 mars 2019. Les taux de prévalences de femmes atteintes d'endométriose par 1 000 accouchements avec des intervalles de confiance de 95 % (IC95%) ont été calculés et présentés.

Les rapports de risque (RR) avec des intervalles de confiance (IC95%) ont été calculés afin d'estimer l'association entre l'endométriose et la morbidité maternelle sévère. Le groupe de comparaison des analyses statistiques est les femmes enceintes sans endométriose. Les rapports de risques ont été calculés à partir de modèles de régression log-binomiale en suivant une distribution de Poisson. Les avantages de ce modèle d'analyse comprend une estimation non biaisé du risque relatif (92). Une équation d'estimation généralisée a été introduite pour tenir compte d'une corrélation chez les femmes ayant plusieurs grossesses (93). Les modèles d'analyses ajustés et non ajustés ont été présentés afin d'estimer le risque associé entre l'endométriose et la morbidité maternelle sévère. Les modèles ont été ajustés selon les variables de confusion potentielles identifiées, soit l'âge maternel au moment de l'accouchement, la parité, la grossesse multiple, la comorbidité, le statut socioéconomique, le lieu de résidence et l'année d'accouchement.

Afin de tenir compte d'une variation de risques liés à l'activité de l'endométriose durant la grossesse, nous avons considéré les mêmes modèles d'analyses, mais en stratifiant l'analyse selon l'activité de l'endométriose durant la grossesse. Les différentes activités d'endométriose identifiées sont l'endométriose active durant la grossesse, l'endométriose inactive durant la grossesse et l'endométriose diagnostiquée après la grossesse.

Des analyses de sensibilité ont également été réalisées afin d'évaluer si l'association entre l'endométriose et le risque de morbidité maternelle sévère est présente en restreignant pour certaines caractéristiques maternelles. La première analyse de sensibilité comprend l'association entre l'endométriose et le risque de morbidité maternelle sévère à la première grossesse de chaque femme incluse dans la cohorte finale. Cette analyse permet d'évaluer le risque de morbidité



maternelle sévère moins biaisé puisque toute grossesse ultérieure entraîne un risque accru de morbidité maternelle sévère en présence d'un évènement sévère à la première grossesse enregistrée. La deuxième analyse de sensibilité comprend l'association entre l'endométriose et le risque de morbidité maternelle sévère en retirant les grossesses résultant de l'utilisation de technologies de procréation assistée. Cette analyse permet d'évaluer si le risque de morbidité maternelle sévère est également moins biaisé puisque les risques de morbidités maternelles sévères augmentent en présence de l'utilisation de ces technologies (94). Ces analyses de sensibilité permettent d'établir si les associations observées existent vraiment ou si elles sont biaisées par des facteurs n'ayant pas été contrôlés dans les analyses statistiques principales.

Toutes les analyses présentées dans ce mémoire ont été effectuées à partir du logiciel SAS v9.4 (SAS Institute Inc., Cary, NC).

# Chapitre 5 : Résultats

## 5.1 Article scientifique

Manuscrit soumis pour publication à la revue *Obstetrics & Gynecology*

2-June-2022

Dear Dr. Auger :

RE: ONG-22-1006

Thank you for submitting your manuscript for consideration for publication in *Obstetrics & Gynecology*. The manuscript has been assigned the number given above. Please refer to this number in any correspondence.

Your manuscript has been assigned to one of the Editors for processing. Please log on to Editorial Manager at <https://can01.safelinks.protection.outlook.com/?url=http%3A%2F%2Fong.editorialmanager.com%2F&data=05%7C01%7Cnahantara.lafleur%40umontreal.ca%7C535da971ad384fd0de7e08da449aad90%7Cd27eefec2a474be7981e0f8977fa31d8%7C1%7C0%7C637897728380484855%7CUnknown%7CTWFpbGZsb3d8eyJWJoiMC4wLjAwMDAiLCJQIjoiV2luMzliLCJBTiI6Ikl1haWwiLCJXVCI6Mn0%3D%7C3000%7C%7C%7C&data=TFW%2FQD58Xrh5msiql03uxyPaAMm77BW2LIEuT6VDM2I%3D&reserved=0> as an AUTHOR for details on your Manuscript titled "Endometriosis and severe maternal morbidity: a retrospective cohort study."

Best regards,

The Editors of *Obstetrics & Gynecology*

2020 IMPACT FACTOR: 7.661

2020 IMPACT FACTOR RANKING: 3rd out of 83 ob/gyn journals

In compliance with data protection regulations, you may request that we remove your personal registration details at any time. (Use the following URL: <https://can01.safelinks.protection.outlook.com/?url=https%3A%2F%2Fwww.editorialmanager.com%2Fong%2Flogin.asp%3Fa%3Dr&data=05%7C01%7Cnahantara.lafleur%40umontreal.ca%7C535da971ad384fd0de7e08da449aad90%7Cd27eefec2a474be7981e0f8977fa31d8%7C1%7C0%7C637897728380484855%7CUnknown%7CTWFpbGZsb3d8eyJWJoiMC4wLjAwMDAiLCJQIjoiV2luMzliLCJBTiI6Ikl1haWwiLCJXVCI6Mn0%3D%7C3000%7C%7C%7C&data=HFrUnEQw8gQZnBrUyZ5PjoMsEMWaS1JAFGiS0yNP%2BV0%3D&reserved=0>). Please contact the publication office if you have any questions.

Dr. Jason D. Wright, MD  
Editor-in-Chief  
Obstetrics & Gynecology

31 May 2022

Re : Submission – Original research

Dear Dr. Wright,

We are pleased to submit our original research article “Endometriosis and severe maternal morbidity: a retrospective-cohort study” to be considered for publication in *Obstetrics & Gynecology*.

**Importance** : Patients with endometriosis are at risk of adverse pregnancy outcomes, but the association with severe maternal morbidity has not been studied.

**Principal findings**: In this retrospective cohort study of 2.4 million pregnancies, endometriosis was associated with a greater risk of severe maternal morbidity, including severe hemorrhage, hysterectomy, and sepsis. Pregnant patients with active endometriosis were at greatest risk of severe maternal morbidity.

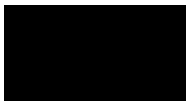
The principal findings of this study were presented at the 9<sup>th</sup> Annual Canadian National Perinatal Research Meeting from May 30 to June 3, 2022 and the 23rd student congress of the CHUM Hospital Centre from May 11-12, 2022.

We confirm that the manuscript has been submitted solely to *Obstetrics & Gynecology* and has not been previously published or submitted elsewhere. The manuscript has not been made available as a preprint. All authors are responsible for all aspects of the work. All authors fulfill authorship criteria and approved the submitted manuscript. Since patients could not be identified, an ethical waiver from the institutional review board of the University of Montreal Hospital Centre was obtained.

**Correspondence**: Dr. N. Auger, 190 Cremazie Blvd E, Montreal, Quebec, H2P 1E2, Canada, Tel : +1-514-864-1600 ext. 3717, Fax : +1-514-864-1616, E-mail : [nathalie.auger@inspq.qc.ca](mailto:nathalie.auger@inspq.qc.ca)

We hope you will be interested in these findings, and we look forward to hearing from you.

Kind regards,



Nathalie Auger MD

## **Endometriosis and severe maternal morbidity: a retrospective cohort study**

Nahantara Lafleur, MSc,<sup>1</sup> Shu Qin Wei, MD, PhD,<sup>2,3</sup> Marianne Bilodeau-Bertrand, MSc,<sup>3</sup>

Nathalie Auger, MD, MSc<sup>1,3-5</sup>

<sup>1</sup>Department of Social and Preventive Medicine, School of Public Health, University of Montreal, Montreal, Quebec, Canada

<sup>2</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, Sainte-Justine Hospital Research Center, University of Montreal, Montreal, Quebec, Canada

<sup>3</sup>Bureau d'information et d'études en santé des populations, Institut national de santé publique du Québec, Montreal, Quebec, Canada

<sup>4</sup>Department of Epidemiology, Biostatistics, and Occupational Health, McGill University, Montreal, Quebec, Canada

<sup>5</sup>University of Montreal Research Centre, Montreal, Quebec, Canada

**Correspondence:** Dr. N. Auger, 190 Cremazie Blvd E, Montreal, Quebec, H2P 1E2, Canada, Tel : +1-514-864-1600 ext. 3717, Fax : +1-514-864-1616, E-mail : [nathalie.auger@inspq.qc.ca](mailto:nathalie.auger@inspq.qc.ca)

**Source of Funding:** NA is the recipient of a grant from the Canadian Institute of Health Research (PJT-162300) and a career award from the Fonds de recherche du Québec-Santé (296785).

**Conflicts of Interests:** The authors declare no potential conflicts of interest.

**Running title:** Endometriosis and severe maternal morbidity

**Author contributions:** N.L., S.Q.W., M.B.-B., and N.A. conceived and designed the study. N.L. analysed the data, and S.Q.W., M.B.-B., and N.A. helped interpret the results. N.L. drafted the manuscript, and S.Q.W., M.B.-B., and N.A. revised it critically for important intellectual content. All authors approved the submitted manuscript, and are responsible for all aspects of the work.

**Presentation at Meetings:** Parts of this manuscript were presented at the 9<sup>th</sup> Annual Canadian National Perinatal Research Meeting from May 30 to June 3, 2022 and the 23rd student congress the CHUM Hospital Centre from May 11-12, 2022.

**Counts:** Abstract 230; Manuscript 2704; References 28; Tables 5; Supplemental tables 3

## **Endometriosis and severe maternal morbidity: a retrospective cohort study**

### **PRÉCIS**

Endometriosis is associated with an increased risk of severe maternal morbidity, including severe hemorrhage, sepsis, and other life-threatening events.

## **ABSTRACT**

**Objective:** Individuals with endometriosis are at risk of adverse pregnancy outcomes, but the association with life threatening maternal morbidity is unclear. We evaluated the association between endometriosis and risk of severe maternal morbidity.

**Methods:** We conducted a population-based retrospective cohort study of 2,412,823 deliveries in hospitals of Quebec, Canada between 1989 and 2019. The exposure was laparoscopically-confirmed endometriosis. The outcome was severe maternal morbidity, defined by a range of life-threatening maternal conditions during pregnancy or up to 42 days postdelivery. We computed rates of severe maternal morbidity and used log binomial regression to assess the association with endometriosis (risk ratio, RR; 95% confidence interval, CI), adjusted for maternal characteristics.

**Results:** Severe maternal morbidity occurred in 37.4 per 1,000 patients with endometriosis, compared with 30.6 per 1,000 without endometriosis. Relative to no exposure, endometriosis was associated with 1.24 times the risk of severe maternal morbidity (95% CI 1.20-1.28). Patients with endometriosis that was active during pregnancy had a greater risk of severe maternal morbidity (RR 1.93; 95% CI 1.76-2.12). Active endometriosis was associated with the risk of severe preeclampsia and eclampsia, severe hemorrhage, hysterectomy, cardiac complications, embolism, shock, sepsis, and intensive care unit admission. Inactive endometriosis was less strongly associated with these outcomes.

**Conclusion:** Pregnant patients with endometriosis, especially active endometriosis, have a greater risk of severe maternal morbidity and may benefit from closer follow-up to prevent severe complications of pregnancy.

**Keywords:** Endometriosis; Hysterectomy; Pregnancy; Sepsis; Severe maternal morbidity

## INTRODUCTION

The association between endometriosis and adverse maternal outcomes is unclear.<sup>1</sup>

Endometriosis occurs in 2 to 6% of people of reproductive age, and is a chronic inflammatory condition characterized by pain and subfertility due to the presence of endometrial tissue outside the uterine cavity.<sup>2-5</sup> Studies suggest that individuals with endometriosis have an elevated prevalence of gestational diabetes and preterm delivery.<sup>1,6</sup> Mechanisms involved in the pathogenesis of endometriosis, including release of inflammatory cytokines, angiogenic imbalance, and oxidative stress, are hypothesized to contribute to adverse pregnancy outcomes.<sup>7,8</sup> These pathways are also a common feature of severe maternal morbidity, particularly severe preeclampsia.<sup>9</sup> Data suggest that endometriosis may be associated with severe pregnancy-related hypertension.<sup>10</sup> In some patients, endometriosis has potential to lead to complications that increase the risk of severe maternal morbidity.

Severe maternal morbidity is life-threatening. Pregnant patients with severe morbidities such as cardiac or renal failure, eclampsia, severe hemorrhage, uterine rupture, assisted ventilation, and need for intensive care have a considerably elevated risk of adverse sequelae and mortality.<sup>11</sup>

While few studies have considered the possibility that endometriosis may be associated with severe maternal morbidity, prior research suggests that patients with related fertility disorders such as polycystic ovarian syndrome are commonly at risk of severe pregnancy complications.<sup>12</sup>

As endometriosis also affects fertility and is a pathologic inflammatory condition, there may be a relationship with severe maternal morbidity. The objective of this study was to assess if endometriosis is associated with the risk of severe maternal morbidity in a large population of pregnant individuals.



## **METHODS**

We carried out a retrospective population-based study of a cohort of 2,412,823 pregnancies between 1989 and 2019 in Quebec, Canada. We used data compiled in the Maintenance and Use of Data for the Study of Hospital Clientele registry, a dataset that stores all administrative hospital discharge records in the province. The data are compiled using rigorous coding algorithms, and are representative of the population since 99% of deliveries in Quebec occur in hospital settings.<sup>13</sup> Diseases in hospital records are identified by diagnostic codes in the 9<sup>th</sup> and 10<sup>th</sup> revisions of the International Classification of Diseases (ICD-9 and ICD-10), Canadian Classification of Health Interventions (CCI), and Classification of Diagnostic, Therapeutic, and Surgical Procedures (CCP). We used health insurance numbers to follow individuals over time for hospitalizations anytime up to March 2020, allowing for a 32-year period of analysis. The dataset excludes 22,579 deliveries (<1%) in which health insurance numbers were not available and severe maternal morbidity could not be fully ascertained.

The main exposure variable was endometriosis identified through laparoscopy. The gold standard for diagnosis of endometriosis is visualization of ectopic endometrial tissue by surgical laparoscopy and histology.<sup>7</sup> We identified cases of laparoscopically-confirmed endometriosis that were diagnosed or required treatment in hospital before, during, or after pregnancy. We analyzed endometriosis as a binary variable with the exposed group comprising individuals with any diagnosis of endometriosis regardless of pregnancy timing. The comparison group consisted of individuals with no diagnosis of endometriosis during the study period.

We further stratified the analysis based on whether endometriosis was active or inactive during pregnancy, or diagnosed only post pregnancy. We defined active endometriosis as endometriosis that was documented during pregnancy or required long-term management before and after pregnancy. Inactive endometriosis referred to endometriosis that was diagnosed before pregnancy, but did not require follow-up during or after pregnancy. Post pregnancy endometriosis referred to endometriosis that was diagnosed any time after delivery. We included endometriosis diagnosed post pregnancy as an exposure because these patients may have undetected ectopic endometrial tissue during gestation.

The main outcome measure was severe maternal morbidity comprising life-threatening conditions occurring during pregnancy or up to 42 days postpartum. We included severe events in the pre-delivery, delivery, or postpartum periods following the definition of the Canadian Perinatal Surveillance System.<sup>11</sup> Severe maternal morbidity included severe preeclampsia, eclampsia, severe hemorrhage, cardiac complications, cerebrovascular accidents, embolism, shock, disseminated intravascular coagulation, sepsis, acute renal failure and dialysis, uterine rupture, hysterectomy, surgical complications, intensive care unit admission, assisted ventilation, mortality, and rare complications such as hepatic failure, respiratory distress syndrome, and inverted uterus.<sup>11</sup> We assessed any severe maternal morbidity as well as specific subtypes such as heart failure and obstetric shock. We identified these outcomes using diagnostic and procedural codes (Table S1).

We included maternal characteristics that were potential confounders of the association between endometriosis and severe maternal morbidity: age at delivery (<25, 25-34, ≥35 years); parity

(primiparous, multiparous); multiple gestation (singleton, other); comorbidities defined as preexisting obesity, diabetes, hypertension, dyslipidemia, and tobacco, alcohol, or drug use disorder; socioeconomic status (advantaged, disadvantaged, unknown); place of residence (rural, urban, unknown); and year of delivery (1989-1999, 2000-2009, 2010-2019). Maternal socioeconomic status was assigned according to education level, employment rate, average income in census neighborhoods.<sup>13</sup>

We calculated the prevalence of severe maternal morbidity per 1,000 deliveries. We estimated risk ratios (RR) and 95% confidence intervals (CI) for the association of endometriosis with severe maternal morbidity using log-binomial regression models with a Poisson distribution. We compared pregnancies with active, inactive, or post pregnancy endometriosis against no endometriosis. We examined specific types of severe maternal morbidity separately, and adjusted the regression models for maternal age, parity, multiple gestation, comorbidity, socioeconomic status, place of residence, and year of delivery. As individuals may have more than one pregnancy, we used robust estimators to account for clustered outcomes.

In sensitivity analyses, we examined the association between endometriosis and severe maternal morbidity at the first pregnancy only and among pregnancies conceived spontaneously without assisted reproductive technology. We performed data analyses in SAS version 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, NC). Since patients could not be identified, we obtained an ethical waiver for data usage from the review board of our institution.

## **RESULTS**

The cohort included 2,412,823 deliveries between 1989 and 2019 (Table 1). A total of 6,981 deliveries (0.3%) were among patients with active endometriosis during pregnancy, 22,619 (0.9%) among patients with inactive endometriosis, and 76,840 (3.2%) among patients with endometriosis diagnosed only after pregnancy. Individuals with active and inactive endometriosis were more likely to be 35 years or older than individuals without endometriosis. Individuals with active endometriosis had more comorbidity compared with no endometriosis. The percentage of primiparity, socioeconomic status, and urban residence was comparable between groups.

Severe maternal morbidity occurred in a total of 74,587 deliveries during the study period (Table 2). Prevalence of severe maternal morbidity was higher for patients with endometriosis than those without endometriosis (37.4 vs. 30.6 per 1,000 pregnancies). Endometriosis was associated with a greater risk of severe maternal morbidity relative to no endometriosis (RR 1.24, 95% CI 1.20-1.28), and the association was stronger for active endometriosis (RR 1.93, 95% CI 1.76-2.12). Compared with no endometriosis, inactive endometriosis was associated with 1.22 times (95% CI 1.14-1.31) and endometriosis diagnosed post pregnancy with 1.18 times (95% CI 1.13-1.22) the risk of severe maternal morbidity.

The most common morbidities among patients with active endometriosis were sepsis (26.1%), severe preeclampsia and eclampsia (22.2%), and severe hemorrhage (17.4%) (Table S2). These outcomes were also prevalent in patients with inactive and post pregnancy endometriosis. Patients with active endometriosis tended to have more pre-delivery and postpartum morbidity compared with no endometriosis.

Endometriosis was associated with several types of severe maternal morbidity, including severe hemorrhage, cardiac complications, embolism and shock, and disseminated intravascular coagulation (Table 3). Active endometriosis was associated with 1.38 times the risk of severe preeclampsia and eclampsia (95% CI 1.13-1.68), 7.46 times the risk of hysterectomy (95% CI 5.72-9.72), 2.37 times the risk of sepsis (95% CI 1.97-2.84), 2.72 times the risk of assisted ventilation (95% CI 1.46-5.07), and 1.69 times the risk of intensive care unit admission (95% CI 1.28-2.22) relative to no endometriosis. Inactive endometriosis followed a similar pattern but the associations were less strong. Endometriosis diagnosed after pregnancy was associated with a greater risk of acute renal failure and dialysis (RR 1.38, 95% CI 1.05-1.82). There was no association between endometriosis and maternal cerebrovascular accident, uterine rupture, or mortality.

Active endometriosis was strongly associated with placenta previa related hemorrhage (RR 9.64, 95% CI 6.35-14.64), placental abruption (RR 2.73, 95% CI 1.22-6.08), other severe intrapartum hemorrhage (RR 3.51, 95% CI 1.46-8.46), and acute abdomen (RR 3.92, 95% CI 2.81-5.47) compared with no endometriosis (Table 4). Inactive endometriosis and endometriosis that was diagnosed post pregnancy were less strongly associated with these outcomes.

Endometriosis was more strongly associated with severe maternal morbidity in the pre-delivery and postpartum periods (Table 5). Active endometriosis was associated 3.47 times the risk of severe pre-delivery morbidity (95% CI 2.62-4.60), 2.37 times the risk of severe postpartum morbidity (95% CI 1.90-2.94), and 1.75 times the risk of severe morbidity at delivery (95% CI

1.56-1.95). The tendency for stronger associations in the pre-delivery and postpartum periods was also present for inactive and post pregnancy endometriosis.

Endometriosis remained associated with severe maternal morbidity in sensitivity analyses (Table S3). In analyses of the first pregnancy only, endometriosis was associated with 1.22 times the risk of severe maternal morbidity (95% CI 1.17-1.27). In analyses of patients who conceived without assisted reproductive technology, endometriosis was associated with 1.58 times the risk of severe maternal morbidity (95% CI 1.46-1.71).

## **DISCUSSION**

In this population-based cohort study of 2.4 million deliveries, endometriosis was associated with a higher risk of severe maternal morbidity compared with no endometriosis. Patients with active endometriosis during pregnancy were most at risk of severe maternal morbidity, especially severe preeclampsia and eclampsia, severe hemorrhage, cardiac complications, embolism and shock, sepsis, hysterectomy, intensive care unit admission, assisted ventilation, and other life-threatening complications. A greater proportion of patients with endometriosis had severe maternal morbidity in the pre-delivery and postpartum periods than at the time of delivery. As assisted reproductive technology did not explain the findings, the results suggest that endometriosis may be an independent risk factor for severe maternal morbidity before and after delivery. Earlier diagnosis and management of endometriosis may help reduce the risk of severe maternal morbidity.

Endometriosis is frequently classified according to clinical expression and severity of visible lesions.<sup>4</sup> Lesions may be either active or inactive.<sup>14</sup> In our analysis, active endometriosis during pregnancy was more strongly associated with severe maternal morbidity. In patients with active endometriosis, oxidative stress, inflammatory, epigenetic, and hormonal pathways may be more pronounced.<sup>8</sup> Oxidative stress may lead to tissue damage, chronic inflammation, and proliferation of endometrial cells.<sup>8</sup> Proinflammatory cytokines in patients with active endometriosis may generate a systematic inflammatory response and dysregulate epigenetic processes.<sup>7,15</sup> Endometriosis is also estrogen-dependent and characterized by progesterone resistance that allows growth of ectopic endometrial tissue.<sup>15</sup> Estrogen is required for endometrial thickening, a process that is usually regulated by progesterone.<sup>15</sup>

The association between endometriosis and severe maternal morbidity is very poorly understood, and researchers have yet to investigate endometriosis activity. Previous studies have mostly focused on hypertensive disorders of pregnancy, without distinguishing mild from severe hypertension.<sup>1,16</sup> A Danish study of 82,793 singleton pregnancies found that endometriosis was associated with 37% greater risk of preeclampsia compared with no endometriosis, including both mild and severe preeclampsia.<sup>16</sup> These risks were corroborated in a systematic review of 13 studies comprising 2,896,698 individuals in which endometriosis was associated with 18% greater odds of any preeclampsia.<sup>1</sup> The only study that considered severe preeclampsia or eclampsia separately from mild hypertension found that patients with endometriosis had 70% greater odds of having a severe hypertensive disorder, which is somewhat more than the associations for preeclampsia overall.<sup>17</sup> In our study, endometriosis was associated with 10% greater risk of severe preeclampsia or eclampsia.

Active endometriosis was more strongly associated with severe cardiac complications than hypertensive disorders. Physiologic and hemodynamic changes of pregnancy including increased heart rate and cardiac output may be more difficult to manage for patients with endometriosis, especially if there is active inflammation.<sup>18,19</sup> Systemic inflammation is a feature of both endometriosis and cardiovascular disease.<sup>15,20</sup> Studies suggest that endometriosis may be associated with the development of cardiovascular disorders.<sup>20,21</sup> A recent report found that patients with endometriosis had a 62% greater risk of angina, myocardial infarction, coronary artery bypass graft surgery, and coronary angioplasty following pregnancy.<sup>20</sup> A study from the United Kingdom reported that endometriosis was associated with a 24% increased risk of long-term cardiovascular disease.<sup>21</sup> Patients with endometriosis have higher levels of total cholesterol and low-density lipoprotein, factors known to increase the risk of cardiovascular disease.<sup>19</sup>

In our study, endometriosis was associated with severe hemorrhage and hysterectomy. Many of the hemorrhage related complications involved placental abnormalities such as placenta previa and abruption. These findings align with data indicating that patients with endometriosis tend to have a higher prevalence of placental abruption, placenta accreta, and placenta previa.<sup>1,17</sup> One of the hallmarks of endometriosis is progesterone resistance, which can lead to placental complications by altering decidualization and dysregulating placental development.<sup>15</sup> Patients with placental abnormalities are more likely to experience hemorrhage and require hysterectomy.<sup>22</sup>

In our data, endometriosis was associated with more than twice the risk of puerperal sepsis, which may exacerbate systemic inflammation and lead to organ damage.<sup>23</sup> Endometriosis places



individuals in a hyperinflammatory state that may impair immune responses to infectious agents.<sup>23</sup> In patients with endometriosis, complications such as premature rupture of membranes may lead to sepsis more easily.<sup>24</sup> Morbidities associated with endometriosis such as hemorrhage and heart failure may also require interventions that expose patients to infectious agents. A nationwide Canadian cohort study reported that 49.2% of pregnant patients admitted to the intensive care unit had at least one event of severe maternal morbidity, among whom sepsis was a common complication.<sup>25</sup>

Maternal comorbidities that cluster with endometriosis may account for some of the relationship with severe maternal morbidity.<sup>26,27</sup> Patients with endometriosis tend to have a greater prevalence of immunological, gastrointestinal, and cardiovascular comorbidity.<sup>27</sup> These types of conditions may have a downstream impact on pregnancy that exacerbates the risk of severe maternal morbidity.<sup>27</sup> Similarly, endometriosis is associated with infertility in up to 50% of patients seeking gynecological care.<sup>5,26</sup> Assisted reproductive technology may be an effective therapeutic option, but may also increase the risk of severe maternal morbidity.<sup>15,26,28</sup> Nevertheless, the association between endometriosis and severe maternal morbidity persisted when we adjusted for comorbidities and excluded pregnancies conceived by assisted reproductive technology. Thus, it is unlikely that preexisting disorders associated with endometriosis fully explain the relationship with severe maternal morbidity.

The association between active endometriosis and severe maternal morbidity was stronger in the pre-delivery period than at the time of delivery or postpartum. While the reason for this finding is unclear, some of the severe morbidities associated with endometriosis are complications that

could be treated or managed in the pre-delivery period without requiring urgent delivery. Morbidities such as acute abdomen are considered life-threatening, but when properly managed pose no immediate danger to maternal and fetal health. These types of morbidities may be more prevalent in patients with active endometriosis and account for some of the association in the pre-delivery period.

This large population-based cohort study provided sufficient statistical power to establish an association between endometriosis and risk of severe maternal morbidity, including several life-threatening conditions. We were able to examine differences according to endometriosis activity. However, there are study limitations. We defined severe maternal morbidity following the Canadian Perinatal Surveillance System, and do not know if results could differ with other classification systems.<sup>11</sup> There is currently no standardized definition of severe maternal morbidity. We lacked data on potential confounders such as race, prepregnancy body mass index, and age at menarche.<sup>4</sup> There may be some degree of residual confounding. Errors in classification of exposures or outcomes may have attenuated the association between endometriosis and severe maternal morbidity towards the null. We cannot use our findings to confirm a causal relationship between endometriosis and severe maternal morbidity due to the observational study design. Future studies should assess whether the type and stage of endometriosis is associated with specific maternal morbidities. The results of this study are likely generalizable to settings with high standards of obstetric care.

Our findings suggest that patients with endometriosis have an increased risk of severe maternal morbidity compared with no endometriosis. In particular, patients with active endometriosis

have greater risks of severe preeclampsia and eclampsia, cardiac complications, severe hemorrhage, hysterectomy, embolism, shock, sepsis, intensive care unit admission, assisted ventilation, and other life-threatening complications. These findings suggest that endometriosis has implications beyond common delivery complications. Effective management of endometriosis and closer follow-up before and during pregnancy could potentially mitigate these risks.

## REFERENCES

1. Lalani S, Choudhry AJ, Firth B, Bacal V, Walker M, Wen SW, et al. Endometriosis and adverse maternal, fetal and neonatal outcomes, a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod* 2018;33:1854-65. doi: 10.1093/humrep/dey269
2. Christ JP, Yu O, Schulze-Rath R, Grafton J, Hansen K, Reed SD. Incidence, prevalence, and trends in endometriosis diagnosis: a United States population-based study from 2006 to 2015. *Am J Obstet Gynecol* 2021;225:500.e1-9. doi: 10.1016/j.ajog.2021.06.067
3. Fuldeore MJ, Soliman AM. Prevalence and symptomatic burden of diagnosed endometriosis in the United States: national estimates from a cross-sectional survey of 59,411 women. *Gynecol Obstet Invest* 2017;82:453-61. doi: 10.1159/000452660
4. Parasar P, Ozcan P, Terry KL. Endometriosis: epidemiology, diagnosis and clinical management. *Curr Obstet Gynecol Rep* 2017;6:34-41. doi: 10.1007/s13669-017-0187-1
5. Vercellini P, Viganò P, Somigliana E, Fedele L. Endometriosis: pathogenesis and treatment. *Nat Rev Endocrinol* 2014;10:261-75. doi: 10.1038/nrendo.2013.255
6. Farland LV, Prescott J, Sasamoto N, Tobias DK, Gaskins AJ, Stuart JJ, et al. Endometriosis and risk of adverse pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol* 2019;134:527-36. doi: 10.1097/AOG.0000000000003410
7. Saunders PTK, Horne AW. Endometriosis: etiology, pathobiology, and therapeutic prospects. *Cell* 2021;184:2807-24. doi: 10.1016/j.cell.2021.04.041
8. Scutiero G, Iannone P, Bernardi G, Bonaccorsi G, Spadaro S, Volta CA, et al. Oxidative stress and endometriosis: a systematic review of the literature. *Oxid Med Cell Longev* 2017;2017: 7265238. doi: 10.1155/2017/7265238

9. Pinheiro MB, Martins-Filho OA, Mota APL, Alpoim PN, Godoi LC, Silveira ACO, et al. Severe preeclampsia goes along with a cytokine network disturbance towards a systemic inflammatory state. *Cytokine* 2013;62:165-73. doi: 10.1016/j.cyto.2013.02.027
10. Zullo F, Spagnolo E, Saccone G, Acunxo M, Zodo S, Ceccaroni M, et al. Endometriosis and obstetrics complications: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2017;108:667-72.e5. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.07.019
11. Dzakpasu S, Deb-Rinker P, Arbour L, Darling EK, Kramer MS, Liu S, et al. Severe maternal morbidity surveillance: monitoring pregnant women at high risk for prolonged hospitalisation and death. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2020;34:427-39. doi: 10.1111/ppe.12574
12. Kjerulff LE, Sanchez-Ramos L, Duffy D. Pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome: a metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2011;204:558.e1-6. doi: 10.1016/j.ajog.2011.03.021
13. Auger N, Ukah UV, Monnier M, Bilodeau-Bertrand M, Dayan N. Risk of severe maternal morbidity after bariatric surgery: retrospective cohort study. *Ann Surg* 2021;274:e230-5. doi: 10.1097/SLA.0000000000004973
14. Koninckx PR, Fernandes R, Ussia A, Schindler L, Wattiez A, Al-Suwaidi S, et al. Pathogenesis based diagnosis and treatment of endometriosis. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2021;12:2745548. doi: 10.3389/fendo.2021.745548
15. Taylor HS, Kotlyar AM, Flores VA. Endometriosis is a chronic systemic disease: clinical challenges and novel innovations. *Lancet* 2021;397:839-52. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00389-5

16. Glavind MT, Forman A, Arendt LH, Nielsen K, Henriksen TB. Endometriosis and pregnancy complications: a Danish cohort study. *Fertil Steril* 2017;107:160-66. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.09.020
17. Berlac JF, Hartwell D, Skovlund CW, Langhoff-Roos J, Lidegaard Ø. Endometriosis increases the risk of obstetrical and neonatal complications. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2017;96:751-60. doi: 10.1111/aogs.13111
18. Sanghavi M, Rutherford JD. Cardiovascular physiology of pregnancy. *Circulation* 2014;130:1003-8. doi: /10.1161/CIRCULATIONAHA.114.009029
19. Cirillo M, Coccia ME, Petraglia F, Fatini C. Role of endometriosis in defining cardiovascular risk: a gender medicine approach for women's health. *Hum Fertil (Camb)* 2021;1-9. doi: 10.1080/14647273.2021.1919764
20. Mu F, Rich-Edwards J, Rimm EB, Spiegelman D, Missmer SA. Endometriosis and risk of coronary heart disease. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2016;9:257-64. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.115.002224
21. Okoth K, Wang J, Zemedikun D, Thomas G, Nirantharakumar K, Adderley N. Risk of cardiovascular outcomes among women with endometriosis in the United Kingdom: a retrospective matched cohort study. *BJOG* 2021;128:1598-609. doi: 10.1111/1471-0528.16692
22. Tikkanen M. Placental abruption: epidemiology, risk factors and consequences. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2011;90:140-9. doi: 10.1111/j.1600-0412.2010.01030.x
23. Balki I, Baghirzada L, Walker A, Lapinsky S, Balki M. Incidence, morbidity, and associated factors for sepsis in women hospitalized for delivery: a nationwide retrospective

- observational population-based study in Canada. *Can J Anaesth* 2022;69:298-310. doi: 10.1007/s12630-021-02158-0
24. Acaia B, Crovetto F, Ossola MW, Nozza S, Baffero GM, Somigliana E, et al. Predictive factors for neonatal survival in women with periviable preterm rupture of the membranes. *J Matern-Fetal Neonatal Med* 2013;26:1628-34. doi: 10.3109/14767058.2013.794206
  25. Aoyama K, Pinto R, Ray JG, Hill AD, Scales SM, Lapinsky SE, et al. Variability in intensive care unit admission among pregnant and postpartum women in Canada: a nationwide population-based observational study. *Crit Care* 2019;23:381. doi: 10.1186/s13054-019-2660-x
  26. Evans MB, Decherney AH. Fertility and endometriosis. *Clin Obstet Gynecol* 2017;60:497-502. doi: 10.1097/GRF.0000000000000295
  27. Parazzini F, Esposito G, Tozzi L, Noli S, Bianchi S. Epidemiology of endometriosis and its comorbidities. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2017;209:3-7. doi: 10.1016/j.ejogrb.2016.04.021
  28. Dayan N, Joseph KS, Fell DB, Laskin CA, Basso O, Park AL, et al. Infertility treatment and risk of severe maternal morbidity: a propensity score-matched cohort study. *CMAJ* 2019;191:E118-E127. doi: 10.1503/cmaj.181124

**Table 1** Characteristics of pregnant patients with endometriosis

Characteristic	Total pregnancies	Endometriosis active during pregnancy	Number of pregnancies (%)		No endometriosis
			Endometriosis inactive during pregnancy	Endometriosis diagnosed post pregnancy	
Maternal age at delivery, years					
<25	487,524	804 (11.5)	1,410 (6.2)	20,461 (26.6)	464,849 (20.2)
25-34	1,578,851	4,605 (66.0)	13,891 (61.4)	49,513 (64.4)	1,510,842 (65.5)
≥35	346,448	1,572 (22.5)	7,318 (32.4)	6,866 (8.9)	330,692 (14.3)
Parity					
Primiparous	1,345,154	4,109 (58.9)	11,736 (51.9)	45,978 (59.8)	1,283,331 (55.6)
Multiparous	1,067,669	2,872 (41.1)	10,883 (48.1)	30,862 (40.2)	1,023,052 (44.4)
Multiple gestation					
Yes	34,337	187 (2.7)	835 (3.7)	1,150 (1.5)	32,165 (1.4)
No	2 378 486	6 794 (97,3)	21 784 (96,3)	75 690 (98,5)	2 274 218 (98,6)
Comorbidity*					
Yes	130,472	475 (6.8)	1,160 (5.1)	3,835 (5.0)	125,002 (5.4)
No	2 282 351	6 506 (93,2)	21 459 (94,9)	73 005 (95,0)	2 181 381 (94,6)
Socioeconomic status					
Advantaged	1,794,911	5,485 (78.6)	18,206 (80.5)	54,318 (70.7)	1,716,902 (74.4)
Disadvantaged	476,364	1,244 (17.8)	3,690 (16.3)	15,602 (20.3)	455,828 (19.8)
Unknown	141,548	252 (3.6)	723 (3.2)	6,920 (9.0)	133,653 (5.8)
Place of residence					
Rural	458 640	1 438 (20,6)	4 432 (19,6)	17 405 (22,7)	435 365 (18,9)
Urban	1,879,307	5,462 (78.2)	17,986 (79.5)	54,776 (71.3)	1,801,083 (78.1)
Unknown	74,876	81 (1.2)	201 (0.9)	4,659 (6.0)	69,935 (3.0)
Year of delivery					
1989-1999	913,660	2,764 (39.6)	6,250 (27.6)	56,120 (73.0)	848,526 (36.8)



2000-2009	744,884	2,338 (33.5)	9,080 (40.2)	17,058 (22.2)	716,408 (31.1)
2010-2019	754,279	1,879 (26.9)	7,289 (32.2)	3,662 (4.8)	741,449 (32.1)
Total	2 412 823	6 981 (100,0)	22 619 (100,0)	76 840 (100,0)	2 306 383 (100.0)

\*Preexisting obesity, diabetes, hypertension, dyslipidemia, and substance use disorders (tobacco, alcohol, drugs).

**Table 2** Association between endometriosis and risk of any severe maternal morbidity

	Total pregnancies	Number with severe maternal morbidity	Prevalence per 1,000 (95% confidence interval)	Risk ratio (95% confidence interval)	
				Unadjusted	Adjusted*
<b>Any endometriosis</b>					
Yes	106,440	3,982	37.4 (36.3-38.6)	1.22 (1.18-1.26)	1.24 (1.20-1.28)
No	2,306,383	70,605	30.6 (30.4-30.8)	Reference	Reference
<b>Endometriosis activity</b>					
Active during pregnancy	6,981	436	62.5 (56.8-68.1)	2.04 (1.86-2.24)	1.93 (1.76-2.12)
Inactive during pregnancy	22,619	903	39.9 (37.4-42.5)	1.30 (1.22-1.39)	1.22 (1.14-1.31)
Diagnosed post pregnancy	76,840	2,643	34.4 (33.1-35.7)	1.12 (1.08-1.17)	1.18 (1.13-1.22)
No endometriosis	2,306,383	70,605	30.6 (30.4-30.8)	Reference	Reference

\*Adjusted for maternal age at delivery, parity, multiple gestation, comorbidity, socioeconomic status, place of residence, and year of delivery.

**Table 3** Association between endometriosis and type of severe maternal morbidity

Severe maternal morbidity	Risk ratio* (95% confidence interval)			
	Endometriosis active during pregnancy	Endometriosis inactive during pregnancy	Endometriosis diagnosed post pregnancy	Any endometriosis
Severe preeclampsia and eclampsia	1.38 (1.13-1.68)	1.11 (0.98-1.25)	1.06 (0.97-1.15)	1.10 (1.03-1.17)
Severe hemorrhage	2.23 (1.79-2.80)	1.19 (1.01-1.41)	1.11 (0.98-1.26)	1.23 (1.12-1.35)
Cardiac complication	2.18 (1.29-3.67)	0.91 (0.60-1.40)	1.34 (0.99-1.80)	1.27 (1.01-1.58)
Cerebrovascular accident	0.63 (0.09-4.55)	0.76 (0.29-2.03)	0.86 (0.51-1.46)	0.83 (0.53-1.29)
Embolism, shock, disseminated intravascular coagulation	1.85 (1.21-2.81)	1.60 (1.25-2.05)	1.07 (0.89-1.30)	1.27 (1.10-1.47)
Sepsis	2.37 (1.97-2.84)	1.34 (1.16-1.54)	1.51 (1.41-1.62)	1.53 (1.44-1.62)
Acute renal failure and dialysis	1.60 (0.83-3.08)	0.78 (0.47-1.31)	1.38 (1.05-1.82)	1.22 (0.97-1.53)
Uterine rupture	2.04 (0.51-8.19)	1.60 (0.71-3.62)	0.99 (0.48-2.01)	1.25 (0.75-2.07)
Hysterectomy	7.46 (5.72-9.72)	1.47 (1.09-1.99)	0.73 (0.52-1.04)	1.62 (1.36-1.94)
Surgical complication	1.58 (1.23-2.02)	1.21 (1.03-1.42)	0.97 (0.88-1.06)	1.05 (0.97-1.13)
Intensive care unit admission	1.69 (1.28-2.22)	1.29 (1.09-1.53)	1.09 (0.96-1.24)	1.20 (1.09-1.33)
Assisted ventilation	2.72 (1.46-5.07)	1.06 (0.62-1.79)	0.99 (0.67-1.47)	1.16 (0.87-1.54)
Mortality	2.20 (0.31-15.70)	1.26 (0.31-5.05)	†	0.45 (0.14-1.42)
Other	2.97 (2.15-4.09)	1.06 (0.81-1.39)	1.11 (0.95-1.30)	1.24 (1.09-1.40)

\*Risk ratio for endometriosis relative to no endometriosis, adjusted for maternal age at delivery,

parity, multiple gestation, comorbidity, socioeconomic status, place of residence, and year of delivery.

†No events. Table S2 provides sample sizes for each category.

**Table 4** Association between endometriosis and specific type of severe maternal morbidity

Severe maternal morbidity	Prevalence per 10,000			Risk ratio* (95% confidence interval)	
	Endome- triosis active during pregnan- cy	Endomet- riosis inactive or post pregnanc- y	No endomet- riosis	Endometri- osis active during pregnancy	Endomet- riosis inactive or post pregnanc- y
<b>Severe preeclampsia and eclampsia</b>					
Severe preeclampsia/HELLP	131.8	83.9	85.3	1.38 (1.13-1.69)	1.08 (1.00-1.16)
Eclampsia	7.2	5.1	5.3	1.28 (0.53-3.09)	1.00 (0.75-1.33)
<b>Severe hemorrhage</b>					
Placenta previa and transfusion	32.9	3.5	3.0	9.64 (6.35-14.64)	1.50 (1.07-2.12)
Placental abruption and coagulopathy	8.6	2.3	3.0	2.73 (1.22-6.08)	0.96 (0.63-1.46)
Antepartum or intrapartum hemorrhage with coagulopathy	7.2	3.3	2.5	2.64 (1.10-6.38)	1.29 (0.90-1.86)
Intrapartum hemorrhage with coagulopathy	7.2	2.5	1.8	3.51 (1.46-8.46)	1.79 (1.19-2.70)
Postpartum hemorrhage with transfusion, uterine procedure, or hysterectomy	75.9	33.0	38.5	1.89 (1.44-2.47)	1.08 (0.96-1.21)
Curettage with transfusion	11.5	9.6	9.1	1.23 (0.61-2.46)	1.23 (1.00-1.51)
<b>Cardiac complication</b>					
Cardiomyopathy	2.9	1.4	1.4	1.92 (0.52-7.03)	1.51 (0.86-2.66)

Cardiac arrest	1.4	0.6	1.0	1.27 (0.18- 9.01)	0.64 (0.28- 1.45)
Myocardial infarction	0.0	0.6	0.4	†	1.66 (0.72- 3.79)
Heart failure	17.2	5.3	4.8	2.69 (1.52- 4.76)	1.30 (0.98- 1.72)
Embolism, shock					
Obstetric shock	17.2	9.4	9.7	1.74 (0.99- 3.07)	1.09 (0.88- 1.35)
Obstetric embolism	11.5	5.5	4.5	2.37 (1.18- 4.75)	1.47 (1.12- 1.94)
Disseminated intravascular coagulation	5.7	3.6	2.4	1.93 (0.72- 5.18)	1.14 (0.81- 1.62)
Sepsis					
Septicemia during pregnancy	1.4	0.9	1.6	0.88 (0.12- 6.27)	0.73 (0.38- 1.41)
Puerperal sepsis	161.9	106.9	65.8	2.40 (2.00- 2.88)	1.49 (1.40- 1.58)
Other severe maternal morbidity					
Acute fatty liver with transfusion	0.0	0.2	0.6	†	0.57 (0.14- 2.30)
Complications of anesthesia	4.3	0.7	1.3	3.08 (0.99- 9.57)	0.56 (0.26- 1.19)
Status asthmaticus	8.6	1.3	1.1	8.19 (2.62- 25.55)	1.42 (0.78- 2.59)
Adult respiratory distress syndrome	0.0	0.4	0.7	†	0.61 (0.23- 1.66)
Acute abdomen	50.1	15.5	13.7	3.92 (2.81- 5.47)	1.30 (1.10- 1.53)

Correction of inverted uterus	1.4	2.7	3.0	0.48 (0.07-3.39)	0.79 (0.54-1.16)
Sickle cell crisis	1.4	0.0	0.6	2.22 (0.31-15.84)	†
Acute psychosis	0.0	0.7	0.9	†	0.77 (0.36-1.63)
Epilepsy	0.0	0.4	0.5	†	0.74 (0.27-2.01)

\*Risk ratio for endometriosis relative to no endometriosis, adjusted for maternal age at delivery, parity, multiple gestation, comorbidity, socioeconomic status, place of residence, and year of delivery.

†No events.

**Table 5** Association between endometriosis and timing of severe maternal morbidity

Timing of severe maternal morbidity	Risk ratio * (95% confidence interval)			
	Endometriosis active during pregnancy	Endometriosis inactive during pregnancy	Endometriosis diagnosed post pregnancy	Any endometriosis
Pre-delivery admission	3.47 (2.62-4.60)	1.46 (1.18-1.81)	1.32 (1.14-1.53)	1.52 (1.36-1.70)
At delivery admission	1.75 (1.56-1.95)	1.15 (1.07-1.25)	1.06 (1.01-1.11)	1.13 (1.09-1.18)
Postpartum	2.37 (1.90-2.94)	1.46 (1.26-1.70)	1.74 (1.59-1.89)	1.72 (1.60-1.84)

\*Risk ratio for endometriosis relative to no endometriosis, adjusted for maternal age at delivery, parity, multiple gestation, comorbidity, socioeconomic status, place of residence, and year of delivery. Table S2 provides sample sizes for each category.

**Table S1** Diagnostic and procedure codes for endometriosis and severe maternal morbidity

Morbidity	Diagnostic codes International Classification of Diseases, 9th revision/10th revision	Procedure codes Canadian Classification of Diagnostic, Therapeutic and Surgical Procedures/ Canadian Classification of Health Interventions
Endometriosis	617/N80	
Severe preeclampsia and eclampsia	642.5, 642.6/O14 (2006-2011), O14.1-O14.2 (2012-2019), O15	-
Severe preeclampsia/HELLP	642.5/O14 (2006-2011), O14.1-O14.2 (2012-2019)	-
Eclampsia	642.6/O15	-
Severe hemorrhage	286, 641.1-641.9, 666/O44.1, O45.0, O46.0, O67, O72	13.01-13.04, 13.08, 13.09, 81.01, 81.61, 87.21/1.LZ.19.HH-U1-A, 1LZ.19.HH-U1— J, 1.LZ.19.HH-U9.A, 1.LZ.19.HH-U9.J, 1.LZ.19.HM-U1, 1.LZ.19.HM-U9, 1.LZ.35.HA-T7, 1.LZ.35.HH-T7, 5.PC.91.GA, 5.PC.91.GC, 5.PC.91.GD
Placenta previa and transfusion	641.1/O44.1	13.01-13.04, 13.08, 13.09/1.LZ.19.HH-U1-A, 1LZ.19.HH-U1— J, 1.LZ.19.HH-U9.A, 1.LZ.19.HH-U9.J, 1.LZ.19.HM-U1, 1.LZ.19.HM-U9, 1.LZ.35.HA-T7, 1.LZ.35.HH-T7
Placental abruption and coagulopathy	286, 641.2/O45.0	-
Antepartum or intrapartum hemorrhage with coagulopathy	641.3/O46.0, O67	-
Intrapartum hemorrhage with coagulopathy	641.3-641.9/O67	13.01-13.04, 13.08, 13.09/1.LZ.19.HH-U1-A, 1LZ.19.HH-U1— J, 1.LZ.19.HH-U9.A, 1.LZ.19.HH-U9.J, 1.LZ.19.HM-U1, 1.LZ.19.HM-U9, 1.LZ.35.HA-T7, 1.LZ.35.HH-T7
Postpartum hemorrhage with transfusion, uterine procedure, or hysterectomy	666/O72	13.01-13.04, 13.08, 13.09/1.LZ.19.HH-U1-A, 1LZ.19.HH-U1— J, 1.LZ.19.HH-U9.A, 1.LZ.19.HH-U9.J, 1.LZ.19.HM-U1, 1.LZ.19.HM-U9, 1.LZ.35.HA-T7, 1.LZ.35.HH-T7
Curettage with transfusion	-	13.01-13.04, 13.08, 13.09, 81.01, 81.61, 87.21/1.LZ.19.HH-U1-A, 1LZ.19.HH-U1— J, 1.LZ.19.HH-U9.A, 1.LZ.19.HH-U9.J, 1.LZ.19.HM-U1, 1.LZ.19.HM-U9, 1.LZ.35.HA-T7, 1.LZ.35.HH-T7, 5.PC.91.GA, 5.PC.91.GC, 5.PC.91.GD



Cardiac complication	410, 425, 427.4, 427.5, 428, 514, 518.4, 668.1, 674.5/I21, I22, I42, I43, I46, I49.0, I50, J81, O74.2, O89.1, O90.3	13.63, 13.71-13.79, 49.91/1.HZ.09, 1.HZ.30
Cardiomyopathy	425, 674.5/I42, I43, O90.3	-
Cardiac arrest	427.4, 427.5/I46, I49.0	13.63, 13.71-13.79, 49.91/1.HZ.09, 1.HZ.30
Myocardial infarction	410/I21, I22	-
Heart failure	428, 514, 518.4/I50, J81	-
Cerebrovascular accident	431-434, 671.5, 674.0/I60-I64, O22.5, O87.3	-
Embolism, shock	286.6, 669.1, 673, 785.5, 995.0, 999.4/D65, O75.1, O88, R57, T80.5, T88.6	-
Obstetric shock	669.1, 785.5, 995.0, 999.4/O75.1, R57, T80.5, T88.6	-
Obstetric embolism	673/O88	-
Disseminated intravascular coagulation	286.6/D65	-
Sepsis	659.3, 670/O75.3, O85	-
Septicemia during pregnancy	659.3/O75.3	-
Puerperal sepsis	670/O85	-
Acute renal failure and dialysis	584, 586, 669.3/N17, N19, N99.0, O90.4	51.27, 51.42, 51.43, 51.95, 66.98/1.PZ.21
Uterine rupture	665.0, 665.1/O71.0, O91.1	13.01-13.09/1.LZ.19.HH-U1-A, 1LZ.19.HH-U1— J, 1.LZ.19.HH-U9.A, 1.LZ.19.HH-U9.J, 1.LZ.19.HM-U1, 1.LZ.19.HM-U9, 1.LZ.35-HH-T7, 1.LZ.35.HA-T7
Hysterectomy	-	80.29-80.69, 86.42/1.PL.74, 1.RM.87.LA-GX, 1.RM.89.LA, 1.RS.74, 1.RS.80, 5.MD.60.CB, 5.MD.60.KE, 5.MD.60.RC, 5.MD.60.RD
Surgical complication	669.4/O75.4	13.01-13.09, 57.0, 58.71, 58.73, 58.75, 58.79, 66.51, 87.73, 87.81, 87.91/1.LZ.19.HH-U1-A, 1LZ.19.HH-U 1— J, 1.LZ.19.HH-U9.A, 1.LZ.19.HH-U9.J, 1.LZ.19.HM-U1, 1.LZ.19.HM-U9, 1.LZ.35.HA-T7, 1.LZ.35-HH-T7, 1.NK.80, 1.NM.80, 5.MD.60, 5.PC.73.JS, 5.PC.80.JH, 5.PC.80.JM, 5.PC.80.JR
Intensive, care unit admission	-	-
Assisted ventilation	-	10.04, 10.05, 43.19, 43.21/1.GZ.31.CA-ND, 1.GZ.31.CR-ND
Other severe maternal morbidity	042, 282.6, 282.62, 282.64, 282.69, 293.0, 345.2, 345.3,	13.01, 13.02, 13.03, 13.04, 13.07, 13.08, — 13.09, 86.0, 86.1, — 86.2, 86.8, 86.9, 87.93, 87.94/1.LZ.19.HH-

	493.01, 493.11, 493.21, 493.91, 518.52, 518.82, 540, 541, 567, 571.8, 614.5, 668.0, 668.1,- 668.2/B20—, B21, B22, B23, B24, D57, F23, D57.0, F53.1, F23, G41, J45.01, J45.11, J.45.81, J.45.91, J80, K35, K37, K65, N73.3, N73.5, O26.6, O29.0, O29.1,- O29.2, O74.0, O74.1, O74.2, -O74.3, O89.0, O89.1, -O89.2, O98.7	U1.A, 1LZ.19.HH-U 1. J, 1.LZ.19.HH-U2.A, 1.LZ.19.HH-U2.J, 1.LZ.19.HH-U9.A, 1.LZ.19.HH-U9.J, 1.LZ.19.HM-U 1,1.LZ.19.HM-U2, 1.LZ.19.HM-U9, 1.LZ.35.HA-T7,, 1.LZ.35-HH-T7, 1.LZ.35.HA-T75.PC.91.HP, 5.PC.91.HQ, 5.PC.91.HP
Acute fatty liver with transfusion	571.8/O26.6	13.01, 13.02, 13.03, 13.04, 13.07, 13.08,- 13.09/1.LZ.19.HH-U1.A, 1.LZ.19.HH-U1.J, 1.LZ.19.HH-U2.A, 1.LZ.19.HH.U2.J, 1.LZ.19.HH-U9.A, 1.LZ.19.HH-U9.J, 1.LZ.19.HM-U1, 1.LZ.19.HM-U2, 1.LZ.19.HM-U9, 1.LZ.35.HA-T7, 1.LZ.35.HA-T7
Complications of anesthesia	668.0, 668.1-668.2/O29.0, O29.1-O29.2, O74.0, O74.1, O74.2- O74.3, O89.0, O89.1- O89.2	-
Status asthmaticus	493.01, 493.11, 493.21, 493.91/ J.45.01, J45.11, J45.81, J45.91	-
Adult respiratory distress syndrome	518.52, 518.82/J80	-
Acute abdomen	540, 541, 567, 614.5/ K35, K37, K65, N73.3, N73.5	-
Correction of inverted uterus	-	86.0, 86.1- 86.2, 86.8, 86.9, 87.93, 87.94/5.MD.60, 5.PC.91.HQ, 5.PC.91.HP, 5.PC.91.HQ
Sickle cell crisis	282.6, 282.62, 282.64, 282.69/D57, D57.0	-
Acute psychosis	293.0/F23, F53.1, F23	-
Epilepsy	345.2, 345.3/G41	-

**Table S2** Number of individuals with severe maternal morbidity according to endometriosis activity

Severe maternal morbidity	Number of pregnancies (%)			
	Endometriosis active during pregnancy	Endometriosis inactive during pregnancy	Endometriosis diagnosed post pregnancy	No endometriosis
Type				
Severe preeclampsia, eclampsia	97 (22.2)	260 (28.8)	619 (23.4)	20,771 (29.4)
Severe hemorrhage	76 (17.4)	147 (16.3)	278 (10.5)	10,714 (15.2)
Cardiac complication	14 (3.2)	22 (2.4)	50 (1.9)	1,713 (2.4)
Cerebrovascular accident	<5	<5	15 (0.6)	468 (0.7)
Embolism, shock, disseminated intravascular coagulation	22 (5.0)	66 (7.3)	116 (4.4)	3,715 (5.3)
Sepsis	114 (26.1)	198 (21.9)	872 (33.0)	15,541 (22.0)
Acute renal failure and dialysis	9 (2.1)	15 (1.7)	53 (2.0)	1,599 (2.3)
Uterine rupture	<5	6 (0.7)	8 (0.3)	308 (0.4)
Hysterectomy	56 (12.8)	44 (4.9)	33 (1.2)	2,073 (2.9)
Surgical complication	63 (14.4)	147 (16.3)	507 (19.2)	12,722 (18.0)
Intensive, care unit admission	51 (11.7)	138 (15.3)	238 (9.0)	9,138 (12.9)
Assisted ventilation	10 (2.3)	14 (1.6)	26 (1.0)	1,086 (1.5)
Mortality	<5	<5	0	123 (0.2)
Other severe maternal morbidity	46 (10.6)	55 (6.1)	164 (6.2)	5,300 (7.5)
Timing				
Pre-delivery admission	58 (13.3)	85 (9.4)	199 (7.5)	5,720 (8.1)
At delivery admission	298 (68.3)	649 (71.9)	1,870 (70.8)	53,433 (75.7)
Postpartum	80 (18.3)	169 (18.7)	574 (21.7)	11,452 (16.2)

**Table S3** Association between endometriosis and severe maternal morbidity at first pregnancy and among pregnancies conceived spontaneously

Severe maternal morbidity	Risk ratio* (95% confidence interval)			
	Endometriosis active during pregnancy	Endometriosis inactive during pregnancy	Endometriosis diagnosed post pregnancy	Any endometriosis
<b>First pregnancy</b>				
Any severe maternal morbidity	1.82 (1.61-2.04)	1.19 (1.09-1.29)	1.16 (1.11-1.22)	1.22 (1.17-1.27)
Severe preeclampsia, eclampsia	1.28 (1.01-1.61)	1.11 (0.96-1.28)	1.03 (0.94-1.13)	1.07 (0.99-1.15)
Severe hemorrhage	2.25 (1.70-2.98)	1.22 (0.98-1.51)	1.15 (0.99-1.34)	1.27 (1.13-1.43)
Cardiac complication	2.25 (1.21-4.20)	0.85 (0.49-1.47)	1.23 (0.85-1.78)	1.20 (0.91-1.59)
Cerebrovascular accident	‡	1.06 (0.34-3.32)	0.66 (0.31-1.40)	0.69 (0.37-1.31)
Embolism, shock, disseminated intravascular coagulation	2.05 (1.23-3.41)	1.63 (1.18-2.26)	1.16 (0.92-1.46)	1.34 (1.12-1.61)
Sepsis	2.35 (1.87-2.95)	1.29 (1.07-1.55)	1.46 (1.34-1.59)	1.49 (1.38-1.60)
Acute renal failure and dialysis	1.36 (0.61-3.03)	0.63 (0.33-1.22)	1.49 (1.10-2.04)	1.22 (0.93-1.59)
Uterine rupture	5.33 (1.31-21.64)	1.76 (0.43-7.17)	0.65 (0.16-2.66)	1.32 (0.58-3.03)
Hysterectomy	5.97 (4.01-8.89)	1.62 (1.08-2.44)	0.85 (0.53-1.36)	1.68 (1.31-2.16)
Surgical complication	1.68 (1.24-2.29)	1.13 (0.91-1.42)	0.97 (0.86-1.08)	1.04 (0.94-1.15)
Intensive, care unit admission	1.59 (1.11-2.26)	1.30 (1.04-1.62)	1.10 (0.93-1.30)	1.21 (1.06-1.37)
Assisted ventilation	3.82 (1.90-7.69)	1.34 (0.69-2.59)	0.71 (0.38-1.33)	1.18 (0.80-1.74)
Mortality	3.69 (0.51-26.63)	1.28 (0.18-9.27)	‡	0.46 (0.11-1.89)
Other severe maternal morbidity	3.10 (2.15-4.47)	0.87 (0.58-1.30)	1.25 (1.04-1.52)	1.31 (1.12-1.53)
<b>Spontaneous pregnancy†</b>				
Any severe maternal morbidity	2.30 (1.95-2.71)	1.28 (1.14-1.44)	1.75 (1.54-1.99)	1.58 (1.46-1.71)
Severe preeclampsia, eclampsia	1.54 (1.08-2.19)	1.11 (0.89-1.39)	1.61 (1.28-2.02)	1.34 (1.16-1.55)

Severe hemorrhage	2.57 (1.81-3.65)	1.36 (1.06-1.75)	1.33 (0.95-1.85)	1.52 (1.27-1.81)
Cardiac complication	2.32 (0.98-5.53)	0.73 (0.33-1.62)	2.14 (1.13-4.06)	1.41 (0.91-2.18)
Cerebrovascular accident	‡	0.97 (0.14-6.96)	‡	0.47 (0.07-3.33)
Embolism, shock, disseminated intravascular coagulation	2.02 (0.96-4.23)	1.52 (0.99-2.34)	1.52 (0.88-2.62)	1.59 (1.16-2.16)
Sepsis	2.55 (1.72-3.76)	1.61 (1.25-2.07)	2.71 (2.11-3.48)	2.12 (1.79-2.50)
Acute renal failure and dialysis	1.00 (0.25-3.99)	0.57 (0.21-1.52)	1.65 (0.78-3.49)	0.98 (0.57-1.70)
Uterine rupture	‡	1.54 (0.38-6.19)	1.20 (0.17-8.55)	1.00 (0.32-3.16)
Hysterectomy	11.46 (8.10-16.21)	1.57 (1.00-2.48)	1.95 (1.10-3.44)	3.03 (2.35-3.92)
Surgical complication	2.09 (1.04-4.18)	1.37 (0.89-2.11)	2.37 (1.55-3.61)	1.80 (1.36-2.37)
Intensive, care unit admission	1.80 (1.15-2.82)	1.20 (0.90-1.60)	1.93 (1.45-2.58)	1.52 (1.26-1.84)
Assisted ventilation	2.99 (1.11-8.02)	0.58 (0.19-1.82)	1.30 (0.49-3.47)	1.15 (0.63-2.09)
Mortality	‡	‡	‡	‡
Other severe maternal morbidity	2.94 (1.74-4.98)	0.91 (0.56-1.48)	1.33 (0.81-2.17)	1.33 (1.00-1.78)

\*Risk ratio for endometriosis relative to no endometriosis, adjusted for maternal age, parity,

multiple gestation, comorbidity, socioeconomic status, place of residence, and year of delivery.

†Method of conception available for 2008 to 2020.

‡No events.

STROBE Statement—Checklist of items that should be included in reports of *cohort studies*

	<b>Item No</b>	<b>Recommendation</b>	<b>Page No</b>
<b>Title and abstract</b>	1	(a) Indicate the study’s design with a commonly used term in the title or the abstract	27, 28
		(b) Provide in the abstract an informative and balanced summary of what was done and what was found	28
<b>Introduction</b>			
Background/rationale	2	Explain the scientific background and rationale for the investigation being reported	29
Objectives	3	State specific objectives, including any prespecified hypotheses	29
<b>Methods</b>			
Study design	4	Present key elements of study design early in the paper	30
Setting	5	Describe the setting, locations, and relevant dates, including periods of recruitment, exposure, follow-up, and data collection	30
Participants	6	(a) Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants. Describe methods of follow-up (b) For matched studies, give matching criteria and number of exposed and unexposed	30
Variables	7	Clearly define all outcomes, exposures, predictors, potential confounders, and effect modifiers. Give diagnostic criteria, if applicable	30-32
Data sources/ measurement	8*	For each variable of interest, give sources of data and details of methods of assessment (measurement). Describe comparability of assessment methods if there is more than one group	30, 31
Bias	9	Describe any efforts to address potential sources of bias	31, 32
Study size	10	Explain how the study size was arrived at	30

Quantitative variables	11	Explain how quantitative variables were handled in the analyses. If applicable, describe which groupings were chosen and why	30, 31
Statistical methods	12	(a) Describe all statistical methods, including those used to control for confounding	30-32
		(b) Describe any methods used to examine subgroups and interactions	32
		(c) Explain how missing data were addressed	30, 31
		(d) If applicable, explain how loss to follow-up was addressed	n/a
		(e) Describe any sensitivity analyses	32
<b>Results</b>			
Participants	13*	(a) Report numbers of individuals at each stage of study—eg numbers potentially eligible, examined for eligibility, confirmed eligible, included in the study, completing follow-up, and analysed	33
		(b) Give reasons for non-participation at each stage	n/a
		(c) Consider use of a flow diagram	
Descriptive data	14*	(a) Give characteristics of study participants (eg demographic, clinical, social) and information on exposures and potential confounders	33
		(b) Indicate number of participants with missing data for each variable of interest	46
		(c) Summarise follow-up time (eg, average and total amount)	n/a
Outcome data	15*	Report numbers of outcome events or summary measures over time	33

Main results	16	(a) Give unadjusted estimates and, if applicable, confounder-adjusted estimates and their precision (eg, 95% confidence interval). Make clear which confounders were adjusted for and why they were included  (b) Report category boundaries when continuous variables were categorized  (c) If relevant, consider translating estimates of relative risk into absolute risk for a meaningful time period	33-35  31-32 n/a
Other analyses	17	Report other analyses done—eg analyses of subgroups and interactions, and sensitivity analyses	35
<b>Discussion</b>			
Key results	18	Summarise key results with reference to study objectives	35
Limitations	19	Discuss limitations of the study, taking into account sources of potential bias or imprecision. Discuss both direction and magnitude of any potential bias	39
Interpretation	20	Give a cautious overall interpretation of results considering objectives, limitations, multiplicity of analyses, results from similar studies, and other relevant evidence	36-40
Generalisability	21	Discuss the generalisability (external validity) of the study results	39
<b>Other information</b>			
Funding	22	Give the source of funding and the role of the funders for the present study and, if applicable, for the original study on which the present article is based	25, 26

\*Give information separately for exposed and unexposed groups.

**Note :** An Explanation and Elaboration article discusses each checklist item and gives methodological background and published examples of transparent reporting. The STROBE checklist is best used in conjunction with this article (freely available on the Web sites of PLoS Medicine at <http://www.plosmedicine.org/>, Annals of Internal Medicine at <http://www.annals.org/>, and Epidemiology at <http://www.epidem.com/>). Information on the STROBE Initiative is available at <http://www.strobe-statement.org>.



## Chapitre 6 : Discussion

### 6.1 Interprétation des résultats

Les résultats de cette étude soulignent l'influence de l'endométriose sur la santé maternelle. Notre étude dresse un portrait global des caractéristiques maternelles observées chez la population donnant naissance au Québec entre 1989 et 2019. Cette étude a souligné les tendances observées des femmes atteintes d'endométriose, ainsi des morbidités maternelles sévères observées dans l'ensemble de la province de Québec. Les résultats de notre étude nous indiquent que l'endométriose augmente le risque de morbidité maternelle sévère.

Cette étude est la première ayant analysé l'endométriose au-delà de simplement son niveau d'exposition (absence ou présence). De nombreuses preuves démontrent que l'endométriose affecte la capacité des femmes à devenir enceinte et à mener une grossesse à terme (33). Nous avons considéré les femmes atteintes de complications selon l'activité d'endométriose durant la grossesse afin de vérifier si le risque de morbidité maternelle est plus accru. Nos résultats indiquent qu'il existe clairement une variation de risque de morbidité maternelle sévère associée à l'activité d'endométriose durant la grossesse. Le risque de presque toutes les complications médicales incluses dans la variable de morbidité maternelle sévère est significativement plus élevé chez les femmes atteintes d'endométriose active durant la grossesse que chez les autres groupes d'exposition.

Cette étude confirme des associations ayant été observées dans des études antérieures (17,50). Plusieurs recherches ont montré que l'endométriose est associée au risque de troubles hypertensifs sévères de la grossesse et de complications hémorragiques (50).

Très peu d'études antérieures ont examiné l'association entre l'endométriose et certaines complications spécifiques (17,50). La relation entre l'endométriose et le risque de maladies cardiovasculaires a été investiguée dans une étude longitudinale précédente (95). Celle-ci a démontré que l'endométriose était associée au risque de développer des maladies cardiovasculaires

à long terme (95). En considérant la définition de la morbidité maternelle sévère, on a uniquement étudié le risque de développer des maladies cardiovasculaires maternelles à court terme. Nous avons confirmé la présence de cette même association dans notre étude. Les théories de pathogenèse d'endométriose principalement acceptées n'indiquent aucunement un mécanisme de pathogenèse sous-jacent (1,2,25,43). La théorie unique pouvant expliquer cette relation est celle du stress oxydatif et l'inflammation systémique (38,96). Cette découverte est intéressante et mérite de faire l'objet d'études plus approfondies afin d'établir des pistes explicatives menant à cette relation.

Dans notre étude, une association significative a été observée entre l'endométriose et le risque d'asthme. Toutefois, très peu d'études ont investigué cette relation auparavant. Une étude précédente a exploré l'association entre les femmes atteintes d'asthme et le risque de développer de l'endométriose (97). Bien qu'il y existe des connaissances de la pathogenèse de ces deux morbidités individuellement, on ignore exactement le mécanisme sous-jacent expliquant la relation entre l'endométriose et les troubles asthmatiques. Les connaissances actuelles pointent vers la présence de médiateurs inflammatoires qui rendent les femmes plus susceptibles de développer des complications telles les troubles asthmatiques et l'endométriose (38,98).

La découverte de notre étude est la forte relation entre l'endométriose active durant la grossesse et le risque de morbidité maternelle sévère avant l'accouchement. On ignore s'il existe des mécanismes biologiques susceptibles de déclencher le développement de certaines complications sévères dans ce groupe de femmes en particulier. Cette découverte met en exergue l'influence de l'endométriose active sur la santé des femmes durant la grossesse.

Les augmentations de risques observées dans notre étude conduisent à une meilleure compréhension de mécanismes potentiellement impliqués. Des mécanismes fiables qui peuvent bien expliquer l'association entre l'endométriose et la morbidité maternelle sévère doivent pouvoir différencier l'endométriose à plusieurs sites affectés (cavité pelvienne ou autres sites). Ces mécanismes doivent également pouvoir identifier l'influence de l'activité des lésions endométriales dans ce chemin pathologique. Par conséquent, les mesures préventives anticipées

au niveau clinique doivent prendre en considération simultanément le site affecté et l'activité de l'endométriose. Afin d'augmenter la compréhension de cette problématique, il serait pertinent de développer un modèle animal et avec l'aide de la thérapie génique permettrait de recréer le chemin pathologique de l'endométriose à des sites ectopiques afin de pouvoir étudier les complications engendrées.

Étant donné que le cycle menstruel est interrompu durant la grossesse, les résultats de cette étude ne peuvent pas expliquer l'hypothèse selon laquelle les lésions implantées par la rétrograde menstruelle serait responsable des complications maternelles. En portant attention aux résultats obtenus, et plus particulièrement aux femmes avec de l'endométriose active durant la grossesse, il semble que la simple présence de lésions endométriales n'explique pas le développement de complications maternelles. L'hypothèse la plus plausible est que l'endométriose induit un état systémique pathologique chez les femmes atteintes et les rendent plus susceptibles de développer des complications sévères pendant leurs grossesses (38).

## 6.2 Limites et sources de biais

### **Forces**

La force principale de cette étude est que celle-ci a été effectuée à partir d'une large cohorte avec une longue période de suivi, permettant une bonne validité externe des résultats obtenus. La validité externe des résultats est adéquate puisqu'une méthodologie robuste a été employée. Les normes de soins maternels au Québec sont très élevés et comparables aux normes de soins maternels des autres provinces canadiennes qui offrent des soins obstétriques spécialisées (99,100). Les résultats de notre étude permettent d'avoir une meilleure compréhension des risques de morbidité maternelle sévère associés à l'endométriose. Additionnellement, cette étude apporte une meilleure compréhension de cette même relation chez une population ayant des caractéristiques maternelles et des standards de soins maternels similaires à ceux du Québec tels le reste du Canada, ainsi que la Scandinavie (Danemark, Norvège, Suède). L'utilisation des codes de la CIM-9 et CIM-10 aide à confirmer l'exactitude des résultats. La spécificité et la validité des codes utilisés pour l'identification de conditions médicales à partir de données administratives maternelles ont été démontrées dans des études précédentes (101,102). La spécificité, la valeur

prédictive positive et la validité des codes de diagnostics utilisés pour l'identification de conditions médicales à partir de données administratives maternelles ont été démontrées dans des études précédentes (101–104). Les définitions des conditions médicales identifiées dans les données d'hospitalisation de cette étude étaient similaires à celles employées dans les études de validation antérieures et considère au moins une seule mention d'un code diagnostic (103).

## **Limites**

Bien que la classification de morbidité maternelle sévère employée dans le cadre cette étude a été validée par des experts au Canada, il n'existe présentement aucun système de classification de la morbidité maternelle sévère à l'échelle mondiale (105). L'utilisation de contraceptifs est un facteur de risque important de l'endométriose. L'utilisation de contraceptifs, particulièrement oraux, diminue les symptômes cliniques associés à l'endométriose (37). Malgré ce constat, les contraceptifs n'ont pas été considérés dans le cadre de ce mémoire puisque l'on s'intéresse à la grossesse.

Dans cette étude, on considère que les femmes identifiées avec l'endométriose après la grossesse suppose sont atteintes d'endométriose non diagnostiquée au moment de la conception de grossesse. Il est important de reconnaître que ce raisonnement peut être erroné et rend difficile la conceptualisation du moment d'exposition dans ce devis d'étude. Il n'y a aucun rapport dans la littérature actuelle qui mentionne que la grossesse peut provoquer l'endométriose. Par contre, il est connu que la grossesse peut aggraver des lésions endométriales déjà présentes (21).

Des facteurs de confusion supplémentaires potentiellement impliqués dans l'association entre l'endométriose et la morbidité maternelle sévère auraient été pertinents d'inclure dans nos analyses. Cependant, l'information sur ceux-ci n'était pas disponible dans la base de données MED-ÉCHO. Pour cette raison, l'inférence causale entre l'endométriose et la morbidité maternelle sévère est improbable puisqu'on ne peut pas tenir compte de tous les facteurs de confusion (106). Pour mener à de telles conclusions, notre étude doit être répliquée dans diverses populations afin de confirmer ou infirmer les résultats observés.

## **Biais de sélection**

Dans le cadre de cette étude, le biais de sélection dû à l'absence de participation est peu probable. En effet, notre population à l'étude est composée d'accouchements survenus en milieu hospitalier dans la province du Québec. En 2019, on estimait que 99 % des accouchements au Québec se produisaient en milieu hospitalier (107). Les données administratives concernant les accouchements et les données administratives des femmes peuvent donc être recueillies. Le 1 % restant des accouchements ont lieu à domicile ou dans des maisons de naissance (107). Par contre, le biais de sélection par perte de suivi reste plausible en raison du devis d'étude employé. Puisque les femmes étaient suivies à partir de leur NAM, si celles-ci ont été hospitalisées à l'extérieur du Québec à tout moment durant la période à l'étude, leurs données médico-administratives ne se retrouvent pas dans les registres utilisés. Cette étude ne permet pas d'aborder complètement le biais de sélection dû à la possibilité de perte de suivi qui demeure toujours plausible dans le cadre d'une étude longitudinale. Le biais de sélection, si celui-ci est significativement présent, peut diminuer l'association observée vers l'hypothèse nulle, soit l'absence d'association entre l'endométriose et la morbidité maternelle sévère.

## **Biais d'informations**

Il existe quelques sources de biais dans cette étude telles que la présence d'erreurs de classification de la variable d'exposition, soit l'endométriose, et de la variable d'issue d'intérêt, soit la morbidité maternelle sévère. Des codes de diagnostic ont été utilisés afin de déterminer la présence ou l'absence d'endométriose et de morbidité maternelle sévère. Certaines formes légères des complications médicales comprises dans la morbidité maternelle sévère telles l'asthme, ne sont pas considérées dans cette étude. Par exemple, l'asthme commun ne nécessite pas nécessairement une hospitalisation. Globalement, de telles erreurs sont tout de même peu probables pour la morbidité maternelle sévère puisque celle-ci par définition est considérée comme une affection potentiellement mortelle et nécessite une hospitalisation. Ce type d'erreur de classification non différentielle tend également à diminuer l'association observée entre l'endométriose et la morbidité maternelle sévère vers l'hypothèse nulle, soit l'absence d'association, car la prévalence des femmes atteintes d'endométriose est sous-estimée. En ce qui concerne l'endométriose, il se peut que les femmes atteintes n'aient pas été hospitalisées durant la période d'étude pour des

complications associées à la maladie. Elles n'auraient donc pas de codes de diagnostic d'endométriose dans leurs données administratives. Ceci ne signifie pas pour autant que ces femmes ne sont pas atteintes d'endométriose, mais plutôt qu'elles n'ont pas été identifiées comme ayant de l'endométriose dans le cadre de notre étude. Donc dans le cadre des analyses, ces femmes ont été identifiées comme des femmes n'ayant pas l'endométriose. Dans notre étude, ce type d'erreur de classification différentielle ne permet pas d'identifier la direction de l'association observée entre l'endométriose et la morbidité maternelle sévère.

### **Biais de confusion**

En raison du devis de l'étude, la présence de biais de confusion potentiel est inévitable. Le cadre conceptuel construit (Figure 1) permet d'identifier des facteurs de confusions potentiels qui ont dû être intégrés dans nos modèles d'analyses afin de ne pas biaiser notre estimation. Des modèles de régression log binomial multivariable ont été employés afin de minimiser le biais introduit par des variables de confusion potentielles dans notre étude. Dans nos modèles ajustés, l'âge maternel au moment de l'accouchement, la parité, la gestation multiple, la présence de comorbidité, le statut socioéconomique, le lieu de résidence et l'année d'accouchement sont traités comme les covariables d'analyse. La présence de confusion résiduelle en raison de facteurs de risque présentement inconnus ou pour lesquels l'information n'est pas accessible dans les bases de données employées demeure probable. Les facteurs de risque suspectés incluent l'origine ethnique, l'indice de masse corporelle avant la naissance, l'âge au moment des premières menstruations et les facteurs génétiques (37,46,48). On ignore dans quelle mesure les résultats obtenus peuvent être de faux positifs, puisque nous n'avons pas corrigé les analyses pour les comparaisons multiples afin de minimiser le risque d'obtenir de faux négatifs. La possibilité d'effets de cohorte est probable en raison du devis employé (108). Cependant, nous avons pris en compte ce phénomène en ajustant nos analyses par l'année d'accouchement. En outre, dans l'analyse spécifique à la période de techniques de procréation assistée (à partir de 2008), on obtient des résultats semblables. En raison de la concordance des résultats, il est peu probable que des effets de cohorte soient présents et affectent les interprétations de cette étude.

### 6.3 Implications au niveau de la santé publique

L'endométriase est une condition obstétrique importante qui peut mener à des complications pouvant menacer la santé des femmes (5,33). Même si une grossesse est menée à terme, l'endométriase peut engendrer plusieurs complications durant la grossesse et affecter la santé de la mère et du nouveau-né (15,16,18,50). Les résultats de cette étude permettent d'avoir une meilleure compréhension globale des complications maternelles sévères associées à l'endométriase pouvant avoir lieu durant la grossesse et menaçant la santé immédiate de la femme. Les découvertes de cette étude suggèrent que l'endométriase peut être considérée comme un facteur de risque de morbidité maternelle sévère. Cette découverte n'est pas nouvelle, cependant, cette étude propose une perspective plus exhaustive des complications sévères qui peuvent se produire durant la grossesse.

Puisque l'endométriase reste à ce jour une maladie incurable, une prise en charge plus précoce des femmes qui en sont atteintes permettrait d'atténuer non seulement les coûts associés à la maladie, mais également le risque de complications maternelles. Cette étude soulève également que l'endométriase active durant la grossesse mérite une attention particulière au niveau de la gestion des soins. Les risques de morbidités maternelles sévères sont considérablement plus élevés chez ces femmes. Les lignes directrices cliniques canadiennes actuelles sur l'endométriase stipulent que les femmes atteintes d'endométriase reçoivent des soins de santé routiniers durant la grossesse et non des soins enrichis (20). Des études antérieures ont proposé de traiter l'endométriase à l'aide de procédures telle l'ablation des lésions endométriales avant la grossesse, mais très peu des améliorations anticipées ont été observées (50). De plus amples recherches sont nécessaires afin d'élucider clairement les mécanismes impliqués dans la pathogenèse de l'endométriase. Les études subséquentes sur l'endométriase et la morbidité maternelle sévère devraient considérer l'utilisation antérieure des contraceptifs oraux, afin de déterminer si celle-ci aurait une influence sur le risque de morbidité maternelle sévère. Des études devraient également évaluer d'autres méthodes de diagnostic afin de pouvoir établir des lignes directrices au niveau de la prise en charge de l'endométriase durant la grossesse. Ces méthodes devraient être tout aussi spécifiques, sensibles et avec une aussi bonne valeur prédictive que la visualisation par laparoscopie confirmée par histologie (6).

## **Chapitre 7 : Conclusion**

Dans le cadre de ce mémoire, nous avons pu établir une association entre l'endométriose et le risque de morbidité maternelle sévère (entre le moment de la conception de la grossesse jusqu'à 42 jours suivants l'accouchement). Les femmes enceintes atteintes d'endométriose ont un risque plus élevé de développer la prééclampsie et éclampsie sévère, l'hémorragie sévère, des complications cardiaques, de l'embolie, le choc, la coagulation intravasculaire disséminée, l'état septique, l'hystérectomie, et autres morbidité maternelle sévère. Ce risque augmente chez les femmes ayant de l'endométriose active durant la grossesse. Bien que nous ayons pu dresser un portrait global des risques de morbidités maternelles sévères associées à l'endométriose, les mécanismes sous-jacents impliqués doivent être élucidés. Ceci permettrait de cibler des lignes directrices concernant la prise en charge des femmes enceintes atteintes d'endométriose afin de minimiser le risque de morbidité maternelle sévère. Ce projet de mémoire soulève l'importance des études épidémiologiques en santé maternelle afin de mobiliser les efforts en santé publique.



## Bibliographie

1. Burney RO, Giudice LC. Pathogenesis and pathophysiology of endometriosis. *Fertil Steril.* sept 2012;98(3):511-9.
2. Vercellini P, Viganò P, Somigliana E, Fedele L. Endometriosis: pathogenesis and treatment. *Nat Rev Endocrinol.* 24 déc 2013;10(5):261-75.
3. Singh S, Soliman AM, Rahal Y, Robert C, Defoy I, Nisbet P, et al. Prevalence, Symptomatic Burden, and Diagnosis of Endometriosis in Canada: Cross-Sectional Survey of 30 000 Women. *J Obstet Gynaecol Can.* juill 2020;42(7):829-38.
4. Zondervan KT, Becker CM, Missmer SA. Endometriosis. Longo DL, rédacteur. *N Engl J Med.* 26 mars 2020;382(13):1244-56.
5. Bulletti C, Coccia ME, Battistoni S, Borini A. Endometriosis and infertility. *J Assist Reprod Genet.* 25 juin 2010;27(8):441-7.
6. Hsu AL, Khachikyan I, Stratton P. Invasive and noninvasive methods for the diagnosis of endometriosis. *Clin Obstet Gynecol.* juin 2010;53(2):413-9.
7. Chen I, Thavorn K, Yong PJ, Choudhry AJ, Allaire C. Hospital-Associated Cost of Endometriosis in Canada: A Population-Based Study. *J Minim Invasive Gynecol.* août 2020;27(5):1178-87.
8. Chhabra P. Maternal near miss: an indicator for maternal health and maternal care. *Indian J Community Med.* juill 2014;39(3):132-7.
9. Callister LC, Edwards JE. Sustainable development goals and the ongoing process of reducing maternal mortality. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs.* juin 2017;46(3):e56-64.
10. Public Health Agency of Canada. Perinatal health indicators for Canada 2017: a report from the Canadian perinatal surveillance system [En ligne]. Ottawa, ON; 2017 [cité le 17 nov

2021]. Disponible: [https://publications.gc.ca/collections/collection\\_2020/aspc-phac/HP7-1-2017-1-eng.pdf](https://publications.gc.ca/collections/collection_2020/aspc-phac/HP7-1-2017-1-eng.pdf)

11. Firoz T, Chou D, von Dadelszen P, Agrawal P, Vanderkruik R, Tunçalp O, et al. Measuring maternal health: focus on maternal morbidity. *Bull World Health Organ.* 1 oct 2013;91(10):794-6.
12. [En ligne]. Millennium Development Goals (MDGs); [cité le 1 juin 2022]. Disponible: [https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/millennium-development-goals-\(mdgs\)](https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/millennium-development-goals-(mdgs))
13. Farigoul S. Objectifs de développement durable [En ligne]. Développement durable. [cité le 1 juin 2022]. Disponible: <https://www.un.org/sustainabledevelopment/fr/objectifs-de-developpement-durable/>
14. Geller SE, Koch AR, Garland CE, MacDonald EJ, Storey F, Lawton B. A global view of severe maternal morbidity: moving beyond maternal mortality. *Reprod Health.* 22 juin 2018;15(Suppl 1):98.
15. Farland LV, Prescott J, Sasamoto N, Tobias DK, Gaskins AJ, Stuart JJ, et al. Endometriosis and risk of adverse pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol.* sept 2019;134(3):527-36.
16. Glavind MT, Forman A, Arendt LH, Nielsen K, Henriksen TB. Endometriosis and pregnancy complications: a Danish cohort study. *Fertil Steril.* 12 oct 2016;107(1):160-6.
17. Breintoft K, Pinnerup R, Henriksen TB, Rytter D, Ulbjerg N, Forman A, et al. Endometriosis and risk of adverse pregnancy outcome: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Med.* 9 févr 2021;10(4):667.
18. Lalani S, Choudhry AJ, Firth B, Bacal V, Walker M, Wen S, et al. Endometriosis and adverse maternal, fetal and neonatal outcomes, a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction.* oct 2018;33(10):1854-65.

19. Lee HJ, Park YM, Jee BC, Kim YB, Suh CS. Various anatomic locations of surgically proven endometriosis: A single-center experience. *Obstet Gynecol Sci.* 16 janv 2015;58(1):53-8.
20. Leyland N, Casper R, Laberge P, Singh SS, Allen L, Arendas K, et al. Endometriosis: Diagnosis and Management. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada.* juill 2010;32(7):S1-3.
21. Leeners B, Damaso F, Ochsenein-Kölbl N, Farquhar C. The effect of pregnancy on endometriosis—facts or fiction? *Hum Reprod Update.* 1 mai 2018;24(3):290-9.
22. Vercellini P, Eskenazi B, Consonni D, Somigliana E, Parazzini F, Abbiati A, et al. Oral contraceptives and risk of endometriosis: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* avr 2011;17(2):159-70.
23. Lee SY, Koo YJ, Lee DH. Classification of endometriosis. *Yeungnam Univ J Med.* 7 août 2020;38(1):10-8.
24. Koninckx PR, Ussia A, Adamyan L, Wattiez A. An endometriosis classification, designed to be validated. *Gynecol Surg.* 2 oct 2010;8(1):1-6.
25. Sourial S, Tempest N, Hapangama DK. Theories on the pathogenesis of endometriosis. *Int J Reprod Med.* 12 févr 2014;2014:179515.
26. Thiyagarajan DK, Basit H, Jeanmonod R. Physiology, menstrual cycle. Dans: *StatPearls* [En ligne]. Treasure Island (FL) : StatPearls Publishing; 2022 [cité le 13 juin 2022]. Disponible: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK500020/>
27. Grimm L, Cooper A, Beltsos A, Jeelani R. Implantation: Cross Talk of the Developing Embryo and Endometrium. Dans: Sharma N, Chakrabarti S, Barak Y, Ellenbogen A, rédacteurs. *Innovations In Assisted Reproduction Technology* [En ligne]. IntechOpen; 2020 [cité le 13 juin 2022]. Disponible: <https://www.intechopen.com/books/innovations-in-assisted-reproduction-technology/implantation-cross-talk-of-the-developing-embryo-and-endometrium>

28. Alimi Y, Iwanaga J, Loukas M, Tubbs RS. The clinical anatomy of endometriosis: a review. *Cureus*. 25 sept 2018;10(9):e3361.
29. Saunders PTK, Horne AW. Endometriosis: etiology, pathobiology, and therapeutic prospects. *Cell*. 27 mai 2021;184(11):2807-24.
30. Hoyt LT, Falconi AM. Puberty and perimenopause: reproductive transitions and their implications for women's health. *Soc Sci Med*. mai 2015;132:103-12.
31. Alhusen JL, Ray E, Sharps P, Bullock L. Intimate partner violence during pregnancy: maternal and neonatal outcomes. *J Womens Health (Larchmt)*. 2015;24(1):100-6.
32. Secosan C, Balulescu L, Brasoveanu S, Balint O, Pirtea P, Dorin G, et al. Endometriosis in Menopause-Renewed Attention on a Controversial Disease. *Diagnostics (Basel)*. 29 févr 2020;10(3):E134.
33. Evans MB, Decherney AH. Fertility and endometriosis. *Clin Obstet Gynecol*. sept 2017;60(3):497-502.
34. Yong PJ, Matwani S, Brace C, Quaiattini A, Bedaiwy MA, Albert A, et al. Endometriosis and ectopic pregnancy: a meta-analysis. *J Minim Invasive Gynecol*. févr 2020;27(2):352-361.e2.
35. Hill CJ, Fakhreldin M, Maclean A, Dobson L, Nancarrow L, Bradfield A, et al. Endometriosis and the fallopian tubes: theories of origin and clinical implications. *J Clin Med*. 18 juin 2020;9(6):E1905.
36. Leone Roberti Maggiore U, Ferrero S, Mangili G, Bergamini A, Inversetti A, Giorgione V, et al. A systematic review on endometriosis during pregnancy: diagnosis, misdiagnosis, complications and outcomes. *Hum Reprod Update*. 7 oct 2015;22(1):70-103.
37. Parazzini F, Esposito G, Tozzi L, Noli S, Bianchi S. Epidemiology of endometriosis and its comorbidities. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 30 avr 2016;209:3-7.

38. Taylor HS, Kotlyar AM, Flores VA. Endometriosis is a chronic systemic disease: clinical challenges and novel innovations. *Lancet*. 27 févr 2021;397(10276):839-52.
39. Bischoff F, Simpson JL. Genetics of endometriosis: heritability and candidate genes. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. avr 2004;18(2):219-32.
40. Dhesi AS, Morelli SS. Endometriosis: a role for stem cells. *Womens Health (Lond Engl)*. janv 2015;11(1):35-49.
41. Painter JN, Anderson CA, Nyholt DR, Macgregor S, Lin J, Lee SH, et al. Genome-wide association study identifies a locus at 7p15.2 associated with endometriosis. *Nat Genet*. 12 déc 2010;43(1):51-4.
42. Kloeve-Mogensen K, Rohde PD, Twistmann S, Nygaard M, Koldby KM, Steffensen R, et al. Polygenic Risk Score Prediction for Endometriosis. *Front Reprod Health*. 2021;3:793226.
43. Smolarz B, Szyłło K, Romanowicz H. Endometriosis: epidemiology, classification, pathogenesis, treatment and genetics (review of literature). *Int J Mol Sci*. 29 sept 2021;22(19):10554.
44. Maddern J, Grundy L, Castro J, Brierley SM. Pain in endometriosis. *Front Cell Neurosci*. 6 oct 2020;14:590823.
45. Koninckx PR, Fernandes R, Ussia A, Schindler L, Wattiez A, Al-Suwaidi S, et al. Pathogenesis Based Diagnosis and Treatment of Endometriosis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 25 nov 2021;12:745548.
46. Parasar P, Ozcan P, Terry KL. Endometriosis: epidemiology, diagnosis and clinical management. *Curr Obstet Gynecol Rep*. mars 2017;6(1):34-41.
47. Tu FF, Du H, Goldstein GP, Beaumont JL, Zhou Y, Brown WJ. The influence of prior oral contraceptive use on risk of endometriosis is conditional on parity. *Fertil Steril*. juin 2014;101(6):1697-704.

48. Bougie O, Yap MaI, Sikora L, Flaxman T, Singh S. Influence of race/ethnicity on prevalence and presentation of endometriosis: a systematic review and meta-analysis. *BJOG: Int J Obstet Gy.* août 2019;126(9):1104-15.
49. Kyama CM, Mwenda JM, Machoki J, Mihalyi A, Simsa P, Chai DC, et al. Endometriosis in african women. *Womens Health (Lond Engl).* 1 sept 2007;3(5):629-35.
50. Berlac JF, Hartwell D, Skovlund CW, Langhoff-Roos J, Lidegaard Ø. Endometriosis increases the risk of obstetrical and neonatal complications. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 11 mars 2017;96(6):751-60.
51. Mu F, Rich-Edwards J, Rimm EB, Spiegelman D, Forman JP, Missmer SA. Association Between Endometriosis and Hypercholesterolemia or Hypertension. *Hypertension.* juill 2017;70(1):59-65.
52. Phoswa WN, Khaliq OP. The role of oxidative stress in hypertensive disorders of pregnancy (preeclampsia, gestational hypertension) and metabolic disorder of pregnancy (gestational diabetes mellitus). *Oxid Med Cell Longev.* 31 mai 2021;2021:5581570.
53. Dzakpasu S, Deb-Rinker P, Arbour L, Darling EK, Kramer MS, Liu S, et al. Severe maternal morbidity in Canada: temporal trends and regional variations, 2003-2016. *J Obstet Gynaecol Can.* 3 mai 2019;41(11):1589-1598.e16.
54. Dzakpasu S, Deb-Rinker P, Arbour L, Darling EK, Kramer MS, Liu S, et al. Severe maternal morbidity surveillance: Monitoring pregnant women at high risk for prolonged hospitalisation and death. *Paediatr Perinat Epidemiol.* juill 2020;34(4):427-39.
55. Say L, Souza JP, Pattinson RC, WHO working group on Maternal Mortality and Morbidity classifications. Maternal near miss--towards a standard tool for monitoring quality of maternal health care. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 19 mars 2009;23(3):287-96.
56. Romano M, Cacciatore A, Giordano R, La Rosa B. Postpartum period: three distinct but continuous phases. *J Prenat Med.* avr 2010;4(2):22-5.

57. Gibson C, Rohan AM, Gillespie KH. Severe Maternal Morbidity During Delivery Hospitalizations. *WMJ*. déc 2017;116(5):215-20.
58. Pacagnella RC, Cecatti JG, Osis MJ, Souza JP. The role of delays in severe maternal morbidity and mortality: expanding the conceptual framework. *Reprod Health Matters*. janv 2012;20(39):155-63.
59. Grobman WA, Bailit JL, Rice MM, Wapner RJ, Reddy UM, Varner MW, et al. Frequency of and Factors Associated With Severe Maternal Morbidity. *Obstet Gynecol*. avr 2014;123(4):804-10.
60. Gray KE, Wallace ER, Nelson KR, Reed SD, Schiff MA. Population-based study of risk factors for severe maternal morbidity. *Paediatr Perinat Epidemiol*. nov 2012;26(6):506-14.
61. Atallah A, Lecarpentier E, Goffinet F, Doret-Dion M, Gaucherand P, Tsatsaris V. Aspirin for Prevention of Preeclampsia. *Drugs*. nov 2017;77(17):1819-31.
62. Tamma PD, Ault KA, del Rio C, Steinhoff MC, Halsey NA, Omer SB. Safety of influenza vaccination during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. déc 2009;201(6):547-52.
63. Raineau M, Deneux-Tharaux C, Seco A, Bonnet MP, EPIMOMS Study Group. Antepartum severe maternal morbidity: a population-based study of risk factors and delivery outcomes. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 29 déc 2021;36(2):171-80.
64. Gabbay-Benziv R. Special Issue: “Clinical Diagnosis and Management of Pregnancy Complications”. *J Clin Med*. 25 sept 2022;11(19):5644.
65. Jabareen Y. Building a Conceptual Framework: Philosophy, Definitions, and Procedure. *Int J Qual Methods*. déc 2009;8(4):49-62.
66. Victora CG, Huttly SR, Fuchs SC, Olinto MT. The role of conceptual frameworks in epidemiological analysis: a hierarchical approach. *Int J Epidemiol*. févr 1997;26(1):224-7.

67. Ministère de la Santé et des Services sociaux [En ligne]. Ministry of Health and Social Services, Government of Quebec. Med-Echo System Normative Framework-Maintenance and use of data for the study of hospital clientele; 2016. Disponible: <https://www.msss.gouv.qc.ca/professionnels/documentation-sources-de-donnees-et-indicateurs/sources-de-donnees-et-metadonnees/med-echo/>
68. Canadian Institute for Health Information. International statistical classification of diseases and related health problems: tabular list. Ottawa : Canadian Institute for Health Information; 2012.
69. Édition professionnelle du Manuel MSD [En ligne]. Dulay A. Pré-éclampsie et éclampsie - Gynécologique et obstétrique - Édition professionnelle du Manuel MSD; [cité le 13 juin 2022]. Disponible: <https://www.merckmanuals.com/fr-ca/professional/gyn%3%A9cologie-et-obst%3%A9trique/anomalies-de-la-grossesse/pr%3%A9-%3%A9clampsie-et-%3%A9clampsie>
70. Larousse.fr : encyclopédie et dictionnaires gratuits en ligne [En ligne]. hémorragie obstétricale - LAROUSSE; [cité le 13 juin 2022]. Disponible: [https://www.larousse.fr/encyclopedie/medical/h%3%A9morrhagie\\_obst%3%A9tricale/13525](https://www.larousse.fr/encyclopedie/medical/h%3%A9morrhagie_obst%3%A9tricale/13525)
71. Larousse.fr : encyclopédie et dictionnaires gratuits en ligne [En ligne]. accident vasculaire cérébral AVC - Larousse; [cité le 13 juin 2022]. Disponible: [https://www.larousse.fr/encyclopedie/medical/accident\\_vasculaire\\_c%3%A9r%3%A9bral/10876](https://www.larousse.fr/encyclopedie/medical/accident_vasculaire_c%3%A9r%3%A9bral/10876)
72. Larousse.fr : encyclopédie et dictionnaires gratuits en ligne [En ligne]. Définitions : embolie - Dictionnaire de français Larousse; [cité le 13 juin 2022]. Disponible: <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/embolie/28602#129714>
73. Larousse.fr : encyclopédie et dictionnaires gratuits en ligne [En ligne]. choc hypovolémique - LAROUSSE; [cité le 13 juin 2022]. Disponible: [https://www.larousse.fr/encyclopedie/medical/choc\\_hypovol%3%A9mique/11917](https://www.larousse.fr/encyclopedie/medical/choc_hypovol%3%A9mique/11917)



74. Larousse.fr : encyclopédie et dictionnaires gratuits en ligne [En ligne]. coagulation intravasculaire disséminée - LAROUSSE; [cité le 13 juin 2022]. Disponible: [https://www.larousse.fr/encyclopedie/medical/coagulation\\_intravasculaire\\_diss%C3%A9min%C3%A9e/12031](https://www.larousse.fr/encyclopedie/medical/coagulation_intravasculaire_diss%C3%A9min%C3%A9e/12031)
75. Larousse.fr : encyclopédie et dictionnaires gratuits en ligne [En ligne]. sepsis - LAROUSSE; [cité le 13 juin 2022]. Disponible: <https://www.larousse.fr/encyclopedie/medical/sepsis/185354>
76. Larousse.fr : encyclopédie et dictionnaires gratuits en ligne [En ligne]. insuffisance rénale - LAROUSSE; [cité le 13 juin 2022]. Disponible: [https://www.larousse.fr/encyclopedie/medical/insuffisance\\_r%C3%A9nale/13924](https://www.larousse.fr/encyclopedie/medical/insuffisance_r%C3%A9nale/13924)
77. Édition professionnelle du Manuel MSD [En ligne]. Moldenhauer J. Rupture utérine - Gynécologie et obstétrique - Édition professionnelle du Manuel MSD; [cité le 13 juin 2022]. Disponible: <https://www.merckmanuals.com/fr-ca/professional/gyn%C3%A9cologie-et-obst%C3%A9trique/anomalies-et-complications-du-travail-et-de-accouchement/rupture-ut%C3%A9rine>
78. Larousse.fr : encyclopédie et dictionnaires gratuits en ligne [En ligne]. hystérectomie - LAROUSSE. Disponible: <https://www.larousse.fr/encyclopedie/medical/hyst%C3%A9rectomie/13776>
79. Larousse.fr : encyclopédie et dictionnaires gratuits en ligne [En ligne]. ventilation artificielle - LAROUSSE; [cité le 13 juin 2022]. Disponible: [https://www.larousse.fr/encyclopedie/medical/ventilation\\_artificielle/16893](https://www.larousse.fr/encyclopedie/medical/ventilation_artificielle/16893)
80. Larousse.fr : encyclopédie et dictionnaires gratuits en ligne [En ligne]. mortalité latin matlitas - atis - LAROUSSE; [cité le 13 juin 2022]. Disponible: <https://www.larousse.fr/encyclopedie/divers/mortalit%C3%A9/64754>
81. [En ligne]. Institut national de santé publique du Québec (INSPQ). Index of material and social deprivation compiled by the Buu d'information et d'études en santé des populations

- (BIESP) from 1991, 1996, 2001, 2006, 2011 and 2016 Canadian Census data; nov 2019.  
Disponible: <https://www.inspq.qc.ca/en/deprivation/material-and-social-deprivation-index>
82. Pampalon R, Hamel D, Gamache P, Raymond G. A deprivation index for health planning in Canada. *Chronic Dis Can.* oct 2009;29(4):178-91.
  83. [En ligne]. Statistique Canada. Recensement de la population; 18 nov 2022 [cité le 20 nov 2022]. Disponible: <https://www12.statcan.gc.ca/census-recensement/index-fra.cfm?DGUID=2021A000011124>
  84. Gamache P, Hamel D. The challenges of updating the deprivation index with data from the 2011 census and the National Household Survey (NHS). Québec : INSPQ, Institut national de santé publique du Québec, BIESP, Bureau d'information et d'études en santé des populations; 2017.
  85. Gamache P, Hamel D, Blaser C, Bureau d'information et d'études en santé des populations, Institut national de santé publique du Québec. Material and social deprivation index: a summary: overview of the methodology [En ligne]. INSPQ, Institut national de santé publique du Québec, BIESP, Bureau d'information et d'études en santé des populations; 2020 [cité le 1 déc 2021]. Disponible: <http://collections.banq.qc.ca/ark:/52327/4047517>
  86. Southern DA, Roberts B, Edwards A, Dean S, Norton P, Svenson LW, et al. Validity of administrative data claim-based methods for identifying individuals with diabetes at a population level. *Can J Public Health.* févr 2010;101(1):61-4.
  87. Kim HM, Smith EG, Stano CM, Ganoczy D, Zivin K, Walters H, et al. Validation of key behaviourally based mental health diagnoses in administrative data: suicide attempt, alcohol abuse, illicit drug abuse and tobacco use. *BMC Health Serv Res.* 23 janv 2012;12:18.
  88. Samadoulougou S, Idzerda L, Dault R, Lebel A, Cloutier AM, Vanasse A. Validated methods for identifying individuals with obesity in health care administrative databases: A systematic review. *Obes Sci Pract.* déc 2020;6(6):677-93.

89. Quan H, Khan N, Hemmelgarn BR, Tu K, Chen G, Campbell N, et al. Validation of a Case Definition to Define Hypertension Using Administrative Data. *Hypertension*. déc 2009;54(6):1423-8.
90. Oake J, Aref-Eshghi E, Godwin M, Collins K, Aubrey-Bassler K, Duke P, et al. Using Electronic Medical Record to Identify Patients With Dyslipidemia in Primary Care Settings: International Classification of Disease Code Matters From One Region to a National Database. *Biomed Inform Insights*. 10 févr 2017;9:1178222616685880.
91. [En ligne]. Ministère de la Santé et des Services sociaux. Cadre normatif du système MED-ÉCHO - Mise à jour 2022; [cité le 20 nov 2022]. Disponible: <https://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/fichiers/2000/00-601.pdf>
92. Chen W, Qian L, Shi J, Franklin M. Comparing performance between log-binomial and robust Poisson regression models for estimating risk ratios under model misspecification. *BMC Med Res Methodol*. déc 2018;18(1):63.
93. Hubbard AE, Ahern J, Fleischer NL, Van der Laan M, Lippman SA, Jewell N, et al. To GEE or not to GEE: comparing population average and mixed models for estimating the associations between neighborhood risk factors and health. *Epidemiology*. juill 2010;21(4):467-74.
94. Dayan N, Joseph KS, Fell DB, Laskin CA, Basso O, Park AL, et al. Infertility treatment and risk of severe maternal morbidity: a propensity score-matched cohort study. *CMAJ*. 4 févr 2019;191(5):E118-27.
95. Mu F, Rich-Edwards J, Rimm EB, Spiegelman D, Missmer SA. Endometriosis and risk of coronary heart disease. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. mai 2016;9(3):257-64.
96. Scutiero G, Iannone P, Bernardi G, Bonaccorsi G, Spadaro S, Volta CA, et al. Oxidative stress and endometriosis: a systematic review of the literature. *Oxid Med Cell Longev*. 17 sept 2017;2017:7265238.

97. Peng YH, Su SY, Liao WC, Huang CW, Hsu CY, Chen HJ, et al. Asthma is associated with endometriosis: A retrospective population-based cohort study. *Respir Med.* nov 2017;132:112-6.
98. Ishmael FT. The inflammatory response in the pathogenesis of asthma. *J Am Osteopath Assoc.* nov 2011;111(11 Suppl 7):S11-17.
99. Martin D, Miller AP, Quesnel-Vallée A, Caron NR, Vissandjée B, Marchildon GP. Canada's universal health-care system: achieving its potential. *Lancet.* 28 avr 2018;391(10131):1718-35.
100. Kweon SY, Lee SM. Conceptualized framework for levels of obstetric care. *Obstet Gynecol Sci.* mai 2018;61(3):289-97.
101. Schrepf A, Phan V, Clemens JQ, Maixner W, Hanauer D, Williams DA. ICD-10 codes for the study of chronic overlapping pain conditions in administrative databases. *J Pain.* févr 2020;21(1-2):59-70.
102. Quan H, Li B, Saunders LD, Parsons GA, Nilsson CI, Alibhai A, et al. Assessing validity of ICD-9-CM and ICD-10 administrative data in recording clinical conditions in a unique dually coded database. *Health Serv Res.* août 2008;43(4):1424-41.
103. Main EK, Abreo A, McNulty J, Gilbert W, McNally C, Poeltler D, et al. Measuring severe maternal morbidity: validation of potential measures. *Am J Obstet Gynecol.* mai 2016;214(5):643.e1-643.e10.
104. Sigakis MJG, Leffert LR, Mirzakhani H, Sharawi N, Rajala B, Callaghan WM, et al. The Validity of Discharge Billing Codes Reflecting Severe Maternal Morbidity. *Anesth Analg.* sept 2016;123(3):731-8.
105. Allen VM, Campbell M, Carson G, Fraser W, Liston RM, Walker M, et al. Maternal mortality and severe maternal morbidity surveillance in Canada. *J Obstet Gynaecol Can.* déc 2010;32(12):1140-6.

106. Hammerton G, Munafò MR. Causal inference with observational data: the need for triangulation of evidence. *Psychol Med.* mars 2021;51(4):563-78.
107. Statistics Canada. Live births and fetal deaths (stillbirths), by place of birth (hospital or non-hospital) [En ligne]. Government of Canada; [cité le 2 juin 2022]. Disponible: <https://www150.statcan.gc.ca/t1/tb11/en/tv.action?pid=1310042901>
108. Keyes KM, Utz RL, Robinson W, Li G. What is a cohort effect? Comparison of three statistical methods for modeling cohort effects in obesity prevalence in the United States, 1971-2006. *Soc Sci Med.* avr 2010;70(7):1100-8.

# Annexe

## Annexe 1



**COMITÉ D'ÉTHIQUE DE LA RECHERCHE DU CHUM**  
Pavillon R, 900 rue Saint-Denis – 3<sup>e</sup> étage  
Montréal (Québec) H2X 0A9

Le 17 mai 2018

Docteure Nathalie Auger, MD, MSc, FRCPC  
Études et analyses de l'état de santé de la population  
Institut national de santé publique du Québec (INSPQ)  
190, boulevard Crémazie Est  
Montréal (Québec) H2P 1E2

Docteure Auger,

Nous vous écrivons suite à nos récents échanges, en réponse à votre question concernant la nécessité de faire évaluer vos travaux de recherche par un comité d'éthique de la recherche.

Notre compréhension des travaux de recherche que vous effectuez dans le cadre de vos fonctions, à l'Institut national de santé publique du Québec, est à l'effet que ces derniers ne requièrent pas une évaluation particulière de chaque projet par un comité d'éthique de la recherche et ce, pour deux raisons. Premièrement la finalité de vos travaux, bien que nécessitant la même approche que la recherche épidémiologique, s'inscrit dans le cadre d'un mandat de surveillance d'une institution publique plutôt que dans le cadre habituel de la recherche subventionnée. Deuxièmement, les moyens utilisés pour réaliser ces travaux correspondent à l'une des exceptions prévues dans l'Énoncé de politique des trois conseils de la recherche du Canada, version révisée 2014. En effet, à l'article 2.2 du chapitre 2, on mentionne:


*«Il n'y a pas lieu de faire évaluer par un CÉR la recherche fondée exclusivement sur de l'information accessible au public si l'une ou l'autre des conditions suivantes est remplie:*

- a) l'information est légalement accessible au public et adéquatement protégée en vertu de la loi;*
- b) l'information est accessible au public et il n'y a pas d'attente raisonnable en matière de vie privée.»*

Notre compréhension est à l'effet que vos projets répondent spécifiquement au premier critère et que vous n'avez donc pas à soumettre vos projets à une évaluation d'un CÉR.

Toutefois, nous demeurons disponibles pour vous conseiller au besoin, ou pour procéder à une évaluation si vous aviez à réaliser ou à collaborer éventuellement à un projet dont la nature vous amènerait à solliciter la participation directe de sujets ou à utiliser d'autres sources d'information.

Recevez, Docteure Auger, l'expression de mes meilleures salutations.

  
Me Marie-Josée Bernardi  
Présidente par interim  
Comité d'éthique de la recherche du CHUM

MJD/rj