

Université de Montréal

Utilisation de médicaments pour le traitement de l'asthme durant la grossesse  
et impact sur les issues périnatales

par Benoît Cossette

Faculté de pharmacie

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

Avril 2014

© Benoît Cossette, 2014

Université de Montréal

Faculté des études supérieures et postdoctorales

Cette thèse intitulée:

Utilisation durant la grossesse de médicaments pour le traitement de l'asthme  
et impact sur les issues périnatales

présentée par :

Benoit Cossette

a été évaluée par un jury composé des personnes suivantes:

Anick Bérard, président-rapporteur

Lucie Blais, directrice de recherche

Marie-France Beauchesne, codirectrice

Ema Ferreira, membre du jury

Pierre Ernst, examinateur externe

Marilyn Aita, représentant du doyen

## Résumé

L'asthme est l'une des pathologies chroniques les plus fréquemment rencontrées durant la grossesse, affectant environ 8% des femmes enceintes. Les lignes directrices pour le traitement de l'asthme affirment que le risque d'un développement non optimal du fœtus dû à un asthme mal maîtrisé est supérieur au risque associé à la prise de médicaments pour le traitement de l'asthme durant la grossesse. Des questions persistent par contre sur l'innocuité des hautes doses de corticostéroïdes inhalés (CSI) et très peu de données sont publiées pour les bêta<sub>2</sub>-agonistes à longue action (BALA). Un programme de recherche en deux volets a été développé afin de répondre à certaines de ces questions. Dans un premier volet, une cohorte de femmes asthmatiques accouchant au Québec de 1998 à 2008 a été assemblée à partir des bases de données de la Régie de l'assurance maladie du Québec et de MED-ÉCHO afin d'évaluer l'impact de la prise de CSI ou de BALA sur la prévalence de faible poids à la naissance (FPN), de prématurité et de bébé petit pour l'âge gestationnel (PAG). La cohorte était composée de 7376 grossesses dont 56,9% étaient exposées aux CSI et 8,8% aux BALA. Dans cette cohorte, l'utilisation de BALA n'était pas associée à des prévalences plus élevées de FPN (OR=0,81, IC95%:0,58–1,12), prématurité (OR=0,84, IC95%:0,61–1,15) ou PAG (OR=0,92, IC95%:0,70–1,20). Lors de la comparaison des BALA (salmétérol comparé au formotérol comme référence) la différence la plus importante était pour le PAG (OR=1,16, IC95%:0,67–2,02). Pour les CSI, une tendance à une augmentation de FPN, prématurité et PAG a été observée avec l'augmentation des doses. Le OR le plus élevé était pour une dose > 500 ug/jour (équivalent fluticasone) pour le FPN: (OR=1,57, IC95%:0,86–2,87). La comparaison des CSI les plus utilisés (fluticasone comparé au budésonide comme référence) montre des différences non statistiquement significatives avec la différence maximale observée pour le PAG (OR=1,10, IC95%:0,85–1,44). Dans un second volet, une sous-cohorte de femmes asthmatiques avec visites médicales pour exacerbation d'asthme au Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CHUS) a été constituée pour comparer le traitement des exacerbations durant et hors grossesse. Les résultats montrent que le traitement par CS était moins fréquent et différé pour les femmes enceintes comparées aux femmes non-enceintes. Le traitement de maîtrise de l'asthme (CSI et/ou BALA) dans l'année précédant l'exacerbation était sous-optimal. Les résultats présentés dans cette thèse démontrent l'innocuité des BALA et des doses faibles à modérées de CSI pendant la grossesse pour les issues de FPN, prématurité et PAG alors que des études supplémentaires sont nécessaires afin d'évaluer l'innocuité des hautes doses de CSI. Une

innocuité comparable entre les CSI (budésonide, fluticasone) et les BALA étudiés (formotérol, salmétérol) a également été démontrée. Les résultats montrent également un recours moindre aux CS pour le traitement des exacerbations d'asthme durant la grossesse comparativement à hors grossesse. Ces résultats sont un ajout important aux évidences permettant aux cliniciens et aux femmes enceintes asthmatiques de faire les meilleurs choix pour optimiser le traitement pharmacologique durant la grossesse.

Mots-clés : asthme, grossesse, corticostéroïdes, bêta<sub>2</sub>-agonistes à longue action, faible poids à la naissance, prématurité, petit pour l'âge gestationnel, exacerbation

## Summary

Asthma is one of the most common chronic medical conditions encountered during pregnancy, affecting approximately 8% of pregnant women. Current asthma treatment guidelines emphasize the importance and safety of the use of asthma medications during pregnancy compared to the risk of poorly controlled asthma for the fetus. In the evaluation of the safety of asthma medications during pregnancy, the literature review shows that questions persist, amongst others, on the safety of high inhaled corticosteroids (ICSs) doses and that there is a paucity of data on the safety of long-acting beta<sub>2</sub>-agonists (LABAs). A two components research program was developed to answers some of these questions. In the first component, a cohort of asthmatic women giving birth from 1998 to 2008 was constructed from the Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ) et de MED-ÉCHO databases to assess the impact of the use of long-acting β<sub>2</sub>-agonists (LABAs) and the dose of inhaled corticosteroids (ICSs) during pregnancy on the prevalence of low birth weight (LBW), preterm birth (PB), and small for gestational age (SGA). The cohort included 7,376 pregnancies: 8.8% exposed to LABAs and 56.9% exposed to ICSs. LABA use was not found to be associated with increased prevalence of LBW (OR=0.81; 95%CI: 0.58–1.12), PB (OR=0.84; 95%CI: 0.61–1.15), or SGA (OR=0.92; 95%CI: 0.70–1.20). In the LABAs comparison (salmeterol compared to formoterol as reference), the most important difference was observed for PAG (OR=1.16, 95%CI: 0.67–2.02). For the ICSs, increasing doses were associated with a trend of increased LBW, PB, and SGA. The maximal observed OR was for a dose > 500 ug/day (fluticasone-equivalent) for LBW: (OR=1.57, 95%CI: 0.86–2.87). The comparison of the most frequently used ICSs (fluticasone compared to budesonide as reference) revealed non-statistically significant differences with a maximal difference observed for SGA (OR=1.10, 95%CI: 0.85–1.44). In the second component, a sub-cohort of asthmatic women with medical visits for asthma exacerbations was constructed to compare the treatment of exacerbations during and outside of pregnancy. The results show a reduced and delayed use of systemic corticosteroids for the treatment of asthma exacerbations in women when pregnant than when non-pregnant. The preventive treatment of asthma (ICSs and/or BALAs) could also be optimized. The results presented in this thesis support the safety of the use during pregnancy of LABAs and low to moderate doses of ICSs for the outcomes of LBW, PB and SGA and point to the need for additional data on the safety of high ICS doses. A comparable safety between studied ICSs (budesonide and fluticasone) and BALAs (formoterol and salmeterol) was also demonstrated. We also observed a reduced and delayed use of systemic

corticosteroids for the treatment of asthma exacerbations in women when pregnant than when non-pregnant.

Key words: asthma, pregnancy, corticosteroids, long-acting beta<sub>2</sub>-agonists, low birth weight, prematurity, small for gestational age, exacerbation

# Table des matières

RÉSUMÉ.....	III
SUMMARY.....	V
LISTE DES TABLEAUX.....	XII
LISTE DES FIGURES.....	XIII
LISTE DES ABRÉVIATIONS.....	XIV
REMERCIEMENTS.....	XV
CHAPITRE 1. INTRODUCTION.....	1
CHAPITRE 2. RECENSION DES ÉCRITS.....	4
2.1 L'ASTHME.....	4
2.1.1 Définition de l'asthme.....	4
2.1.2 Prévalence de l'asthme.....	4
2.1.3 Lignes directrices pour le traitement de l'asthme.....	4
2.1.4 Maîtrise et sévérité de l'asthme.....	5
2.1.5 Gestion des exacerbations.....	6
2.1.6 Médicaments pour le traitement de l'asthme.....	6
2.1.6.1 Médicaments de secours.....	6
2.1.6.2 Médicaments d'entretien de l'asthme.....	6
2.2 L'ASTHME ET LA GROSSESSE.....	8
2.2.1 Prévalence de l'asthme durant la grossesse.....	8
2.2.2 Effet de la grossesse sur l'appareil respiratoire et le système immunitaire.....	8
2.2.3 L'asthme durant la grossesse.....	9
2.2.4 Association entre l'asthme et les issues périnatales.....	10
2.2.4.1 Faible poids à la naissance.....	11
2.2.4.2 Prématurité.....	11
2.2.4.3 Bébé petit pour l'âge gestationnel.....	11
2.2.5 Association entre les exacerbations d'asthme ou les symptômes d'asthme durant la grossesse et les issues périnatales.....	11
2.2.5.1 Faible poids à la naissance.....	17
2.2.5.2 Prématurité.....	17
2.2.5.3 Bébé petit pour l'âge gestationnel.....	19

2.2.5.4 Sommaire de l'impact des exacerbations d'asthme ou des symptômes d'asthme durant la grossesse sur les issues périnatales .....	19
<b>2.2.6 Association entre la sévérité de l'asthme durant la grossesse et les issues périnatales.....</b>	<b>21</b>
2.2.6.1 Faible poids à la naissance .....	27
2.2.6.2 Prématurité.....	27
2.2.6.3 Bébé petit pour l'âge gestationnel.....	27
2.2.6.4 Sommaire de l'impact de la sévérité de l'asthme durant la grossesse sur les issues périnatales.....	28
<b>2.2.7 Gestion des exacerbations durant la grossesse .....</b>	<b>28</b>
<b>2.3 MÉDICAMENTS POUR LE TRAITEMENT DE L'ASTHME DURANT LA GROSSESSE .....</b>	<b>30</b>
<b>2.3.1 Association entre la prise de corticostéroïdes inhalés durant la grossesse et les issues périnatales....</b>	<b>33</b>
2.3.1.1 Prise de corticostéroïdes inhalés durant la grossesse et risque de faible poids à la naissance .....	37
2.3.1.2 Prise de corticostéroïdes inhalés durant la grossesse et risque de prématurité .....	37
2.3.1.3 Prise de corticostéroïdes inhalés durant la grossesse et risque de bébé petit pour l'âge gestationnel .....	38
2.3.1.4 Effet de la dose de corticostéroïdes inhalés prise durant la grossesse sur les issues périnatales .....	39
2.3.1.5 Comparaisons de l'impact des différents corticostéroïdes inhalés pris durant la grossesse sur les issues périnatales .....	39
2.3.1.6 Sommaire des études évaluant l'impact des corticostéroïdes inhalés pris durant la grossesse sur les issues périnatales .....	40
<b>2.3.2 Association entre la prise de Beta<sub>2</sub>-agonistes à longue action durant la grossesse et les issues périnatales.....</b>	<b>41</b>
<b>2.4 FACTEURS DE RISQUE DE FAIBLE POIDS À LA NAISSANCE, PRÉMATURITÉ ET BÉBÉ PETIT POUR L'ÂGE GESTATIONNEL .....</b>	<b>43</b>
<b>CHAPITRE 3. OBJECTIFS DU PROGRAMME DE RECHERCHE .....</b>	<b>48</b>
3.1 ARTICLE CSI, BALA ET ISSUES PÉRINATALES .....	48
3.1.1 Objectif primaire.....	48
3.1.2 Objectifs secondaires .....	48
3.2 ARTICLE DES COMPARAISONS INTER-CSI ET INTER-BALA .....	48
3.2.1 Objectif primaire.....	48
3.3 ARTICLE ÉVALUANT LE TRAITEMENT DES EXACERBATIONS D'ASTHME .....	49
3.3.1 Objectif primaire.....	49
3.3.2 Objectifs secondaires .....	49
<b>CHAPITRE 4. MÉTHODOLOGIE .....</b>	<b>50</b>
4.1 SOURCES DE DONNÉES .....	50
4.1.1 Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ).....	50
4.1.2 MED-ÉCHO.....	52
4.1.3 Données du dossier médical du Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke .....	53

4.2 CONSTITUTION DES COHORTES .....	53
4.2.1 Article CSI, BALA et issues périnatales .....	54
4.2.2 Article des comparaisons inter-CSI et inter-BALA .....	55
4.2.3 Article évaluant le traitement des exacerbations d'asthme .....	56
4.3 DÉFINITION DES EXPOSITIONS .....	57
4.3.1 Corticostéroïdes inhalés.....	57
4.3.2 Beta <sub>2</sub> -agonistes à longue action .....	58
4.3.3 Exacerbation survenant durant ou hors grossesse .....	58
4.4 DÉFINITION DES ISSUES.....	59
4.4.1 Articles CSI, BALA et issues périnatales et comparaisons inter-CSI et inter-BALA: faible poids à la naissance, prématurité et bébé petit pour l'âge gestationnel.....	59
4.4.2 Article évaluant le traitement des exacerbations d'asthme: ordonnance de corticostéroïdes systémiques .....	59
4.5 VARIABLES POTENTIELLEMENT CONFONDANTES.....	60
4.5.1 Facteurs de risque des issues périnatales .....	60
4.5.2 Variables potentiellement confondantes retenues.....	61
4.5.2.1 Article CSI, BALA et issues périnatales .....	64
4.5.2.2 Article des comparaisons inter-CSI et inter-BALA .....	64
4.5.2.3 Article évaluant le traitement des exacerbations d'asthme .....	64
4.5.3 Ajustement pour le tabagisme.....	64
4.6 ANALYSES STATISTIQUES .....	67
4.6.1 Article CSI, BALA et issues périnatales .....	67
4.6.2 Article des comparaisons inter-CSI et inter-BALA .....	69
4.6.3 Article évaluant le traitement des exacerbations d'asthme .....	69
4.7 STRATÉGIE DE RECENSION DES ÉCRITS .....	71
4.8 CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES .....	73
<b>CHAPITRE 5. RÉSULTATS - MANUSCRITS .....</b>	<b>74</b>
5.1.1 Article CSI, BALA et issues périnatales .....	74
<i>Impact of maternal use of asthma-controller therapy on perinatal outcomes</i> .....	74
ABSTRACT .....	76
INTRODUCTION .....	77
METHODS .....	78
RESULTS .....	80
DISCUSSION .....	81
TABLES .....	85

REFERENCES.....	90
5.1.2 <i>Analyses non publiées</i> .....	92
5.1.2.1 Comparaison de la cohorte complète et du sous-groupe des femmes sans exacerbation.....	92
5.1.2.2 Comparaison du modèle complet et d'un modèle excluant les pathologies de la mère.....	95
5.1.2.3 Prise de BALA durant le troisième trimestre et risque de prématurité.....	96
5.2. ARTICLE DES COMPARAISONS INTER-CSI ET INTER-BALA: .....	97
RELATIVE PERINATAL SAFETY OF SALMETEROL VERSUS FORMOTEROL AND FLUTICASONE VERSUS BUDESONIDE USE DURING PREGNANCY .....	97
ABSTRACT .....	99
INTRODUCTION.....	99
MATERIALS AND METHODS .....	101
RESULTS.....	103
DISCUSSION .....	104
REFERENCES .....	106
TABLES .....	109
FIGURE .....	114
5.3. ARTICLE ÉVALUANT LE TRAITEMENT DES EXACERBATIONS D'ASTHME: .....	115
SYSTEMIC CORTICOSTEROIDS FOR THE TREATMENT OF ASTHMA EXACERBATIONS DURING AND OUTSIDE OF PREGNANCY IN AN ACUTE-CARE SETTING .....	115
ABSTRACT .....	117
INTRODUCTION.....	117
METHODS .....	118
RESULTS.....	121
DISCUSSION .....	123
CONCLUSION .....	124
REFERENCES .....	126
TABLES .....	128
FIGURES.....	132
<b>CHAPITRE 6. DISCUSSION .....</b>	<b>135</b>
6.1 DISCUSSION SPÉCIFIQUE À CHACUN DES ARTICLES .....	135
6.1.1 <i>Article CSI, BALA et issues périnatales</i> .....	135
6.1.2 <i>Article des comparaisons inter-CSI et inter-BALA</i> .....	137
6.1.3 <i>Autres considérations en lien avec les articles CSI, BALA et issues périnatales et comparaisons inter-CSI et inter-BALA</i> .....	138

6.1.4 Article évaluant le traitement des exacerbations d'asthme .....	139
6.2 ÉVALUATION DE LA VALIDITÉ INTERNE ET EXTERNE.....	140
6.3 CONCLUSION ET PERSPECTIVES .....	148
<b>SOURCES DOCUMENTAIRES .....</b>	<b>150</b>

## Liste des tableaux

Tableau 2.2.5 Sommaire des études évaluant l'impact des exacerbations sur la prévalence de FPN, de prématurité et de PAG .....	12
Tableau 2.2.6 Sommaire des études évaluant l'impact de la sévérité de l'asthme sur la prévalence de FPN, de prématurité et de PAG.....	22
Tableau 2.3.1 Sommaire des études évaluant l'impact de l'utilisation de CSI durant la grossesse sur le FPN, la prématurité et le PAG .....	34
Tableau 2.4 Facteurs de risque de FPN, prématurité et PAG (les chiffres entre parenthèses sont les références des articles documentant les associations) .....	45
Tableau 4.5.1.1 Variables confondantes non-incluses dans les modèles de l'article CSI, BALA et issues périnatales .....	60
Tableau 4.5.1.2 Variables confondantes non-incluses dans les modèles de la sous-cohorte CSI de l'article des comparaisons inter-CSI et inter-BALA .....	61
Tableau 4.5.1.3 Variables confondantes non-incluses dans les modèles de la sous-cohorte BALA de l'article des comparaisons inter-CSI et inter-BALA.....	61
Tableau 4.5.2 Variables confondantes incluses dans au moins un modèle de régression de l'un des trois articles .....	61
Tableau 5.1.2.1 OR ajustés de FPN, prématurité et PAG en fonction de la dose de CSI et de la prise de BALA pour la cohorte complète et pour le sous-groupe sans exacerbation modérée à sévère .....	93
Tableau 5.1.2.2 OR ajustés de FPN, prématurité et PAG en fonction de la dose de CSI et de la prise de BALA pour le modèle complet et pour le modèle excluant les pathologies de la mère.....	95

## Liste des figures

Aucune figure n'est incluse dans cette thèse.

## Liste des abréviations

BACA: bêta<sub>2</sub>-agonistes à courte action

BALA: bêta<sub>2</sub>-agonistes à longue action

BD: base de données

CHU-HSJ: Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine

CHUS: Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke

CI: confidence interval

CIM: classification internationale des maladies

CS: corticostéroïdes systémiques

CSI: corticostéroïdes inhalés

FPN: faible poids à la naissance

Global Initiative for Asthma (GINA)

IC: intervalle de confiance

ICS: inhaled corticosteroids

LABA: long-acting bêta<sub>2</sub>-agonist

LBW: low birth weight

NAEPP-EPR3: National asthma education and prevention program – Expert panel report 3

OR: odds ratio

PAG: petit pour âge gestationnel

PB: premature birth

Pression partielle de CO<sub>2</sub>: PCO<sub>2</sub>

RR: risque relatif

SGA: small for gestational age

Ug: microgrammes

VEMS: volume expiratoire maximal en 1 seconde

## Remerciements

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

Je veux remercier tout particulièrement Lucie Blais, ma directrice de doctorat, pour sa rigueur scientifique, sa passion pour la recherche, son soutien, et sa disponibilité. Lucie a contribué à ma formation par ses précieux conseils non seulement pour la réalisation des projets mais aussi pour leur préparation, leur financement et leur diffusion.

Je remercie également ma co-directrice Marie-France Beauchesne pour sa rigueur scientifique, sa contribution pour les aspects cliniques et le partage de son expérience dans la réalisation d'études en asthme et grossesse.

Je tiens à remercier Amélie Forget (nommée ma meilleure amie dès la première année du doctorat) pour ses innombrables conseils dans l'analyse de données à l'aide de SAS, sa grande disponibilité, le partage de son expertise avec les bases de données administratives et les nombreux rires partagés durant ces années.

Merci aussi à Geneviève Lalonde qui connaît tout le monde et qui règle des problèmes informatiques et administratifs en deux temps trois mouvements.

Merci à Fatima Zohra-Kettani pour son aide avec les démarches auprès des comités d'éthique, la recherche de littérature et la soumission des articles.

Je remercie également Marc Vallée, mon patron au Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke, pour son soutien et support enthousiaste pour la réalisation de mon doctorat.

Des remerciements vont aussi aux co-auteurs des articles pour le partage de leur expertise et expérience : Catherine Lemièrre, Évelyne Rey, Pierre Larivée et Marie-Claude Battista ainsi qu'à Marie Couturier et Claudie Rodrigue.

Je remercie également les membres de mon jury de thèse pour leur travail de révision.

Je souhaite également remercier la fondation pour la recherche en santé Rx&D et le Fonds de recherche du Québec en santé pour leur soutien financier.

Je tiens à exprimer ma reconnaissance à mes parents pour tout ce qu'ils m'ont appris et j'ai une pensée particulière pour ma mère qui se demandait pourquoi faire un doctorat tout en encourageant ce projet comme tous les autres projets de ses enfants.

Un merci très spécial à ma conjointe Josée Bergeron et à mes enfants Marguerite et Guillaume. Un grand merci Josée pour ton support, ta compréhension et ton aide pendant ces années. Merci Josée, Guillaume et Marguerite pour vos rires et câlins qui aident à mettre en perspective ce qui est important dans la vie.

## Chapitre 1. Introduction

L'asthme est l'une des pathologies chroniques les plus fréquemment rencontrée durant la grossesse, affectant environ 8% des femmes enceintes.<sup>(1)</sup> Cette prévalence élevée mène à des préoccupations pour la santé de la mère et du fœtus et appuie l'importance de réaliser des études afin de déterminer quel est le traitement pharmacologique optimal de l'asthme durant la grossesse. Les lignes directrices pour le traitement de l'asthme du « Global Initiative for Asthma » (GINA, 2012)<sup>(2)</sup>, du « National Asthma Education and Prevention Program – Expert Panel Report 3 » (NAEPP-EPR3, 2007)<sup>(3)</sup> et du NAEPP (spécifiques à la grossesse, 2004)<sup>(4)</sup> proposent que le risque d'un développement non optimal du fœtus dû à un asthme mal maîtrisé est supérieur au risque associé à la prise de médicaments pour le traitement de l'asthme durant la grossesse. Ces recommandations sont appuyées par les principes généraux du traitement de l'asthme qui visent à optimiser la maîtrise de l'asthme par des mesures pharmacologiques et non-pharmacologiques afin d'assurer la santé de la mère. Elles sont également appuyées par la démonstration, d'un point de vue physiologique, de l'impact délétère d'une hypoxie de la mère sur l'oxygénation fœtale.<sup>(5)</sup> Plus spécifiquement par contre, ces recommandations sont basées sur une analyse risque/bénéfice qui tient compte de deux problématiques: l'effet délétère des exacerbations d'asthme sur le développement fœtal, et l'innocuité de la prise de médicaments d'asthme durant la grossesse.

En ce qui ce a trait à la problématique de la maîtrise de l'asthme, bien que certaines études montrent un impact délétère des exacerbations d'asthme, la majorité des huit études recensées dans cette thèse montre une absence d'impact d'un asthme mal maîtrisé sur les issues de faible poids à la naissance (FPN), de prématurité et de bébé petit pour l'âge gestationnel (PAG).<sup>(6-13)</sup> Pour ces trois issues, lors de comparaisons de femmes asthmatiques avec vs. sans exacerbations, une seule étude a montré un effet délétère et statistiquement significatif des exacerbations sur la prévalence de PAG.<sup>(6)</sup> Parmi ces études, trois associations (une pour chacune des trois issues), dans deux études étaient cliniquement significatives.<sup>(10, 12)</sup> Lors de comparaisons entre un groupe de femmes asthmatiques avec exacerbation et un groupe de femmes non-asthmatiques (ou asthmatiques et non-asthmatiques), cinq associations (deux pour le FPN, et la prématurité et une pour le PAG) statistiquement significatives ont été observées dans trois études<sup>(7, 8, 11)</sup> alors que trois associations (deux FPN et une prématurité) étaient cliniquement significatives dans deux

études.<sup>(9, 11)</sup> Le groupe contrôle de femmes non-asthmatiques limite les conclusions possibles puisqu'il a été démontré que l'asthme a un impact délétère sur les issues de FPN, prématurité et PAG et qu'il est impossible dans ce contexte de départager l'effet de l'asthme de l'effet des exacerbations.<sup>(14)</sup> La revue de ces évidences démontre que, bien qu'il soit logique de prévoir un effet délétère d'un asthme mal maîtrisé sur le développement fœtal, les études évaluant les issues de FPN, prématurité et PAG n'apportent pas de preuve concluante de cet effet délétère. Lors de l'analyse risque/bénéfice de la prise de médicaments d'asthme durant la grossesse, l'absence d'un effet délétère bien documenté des exacerbations d'asthme sur les issues de FPN, prématurité et PAG renforce la nécessité d'avoir des données d'innocuité fiables d'un point de vue méthodologique. De plus, ces données doivent couvrir l'ensemble des problématiques d'innocuité.

On peut affirmer que, de façon générale, les données disponibles montrent l'innocuité, durant la grossesse, des médicaments pour le traitement de l'asthme.<sup>(4, 15, 16)</sup> Par contre des doutes subsistent quant à certaines classes de médicaments tels que les antagonistes des leucotriènes et le risque de malformations congénitales,<sup>(16)</sup> et pour des situations particulières comme le risque de malformations associé à la prise de hautes doses de CSI.<sup>(17)</sup> De plus, les données sont très limitées pour d'autres classes de médicaments tels que les BALA.<sup>(16)</sup>

Pour l'évaluation de l'impact de la prise de CSI sur les issues évaluées dans cette thèse, neuf études ont été publiées à ce jour.<sup>(7, 18-25)</sup> Plusieurs d'entre elles présentent par contre des limites importantes dont un manque de puissance<sup>(26)</sup>, l'absence d'un groupe contrôle composé de femmes asthmatiques<sup>(7, 19, 25)</sup> et l'absence d'ajustement pour de possibles confondants.<sup>(19, 21-25, 27)</sup> De plus seulement deux études ont évalué l'impact des doses et des différents CSI sur le FPN, prématurité et PAG.<sup>(18, 23)</sup> Pour les BALA seulement deux études ont évalué l'impact de leur prise durant la grossesse sur le FPN, la prématurité et le PAG.<sup>(7, 19)</sup> Ces études avaient plusieurs limites dont la principale est leur petite taille d'échantillon (n=64 et 9), mais aussi l'absence de groupe contrôle composé des femmes asthmatiques<sup>(7)</sup> et l'absence d'ajustement pour de possibles confondants.<sup>(19)</sup>

Dans le premier volet de cette thèse par articles, une nouvelle cohorte de femmes enceintes asthmatiques a été constituée. L'article CSI, BALA et issues périnatales avait comme objectif d'évaluer l'impact de la prise durant la grossesse de BALA et de doses de CSI sur les issues

de FPN, prématurité et PAG. Le second article expose deux analyses de l'impact de la prise de médicament de maîtrise de l'asthme sur les issues de FPN, prématurité et PAG. La première analyse compare les CSI les plus utilisés (budésonide et fluticasone) entre eux alors que la seconde compare les BALA disponibles (formotérol et salmétérol) entre eux. Ces analyses ont été réalisées à partir d'une cohorte de femmes asthmatiques accouchant au Québec de 1998 à 2008, assemblée à partir des bases de données (BD) de la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ) et de MED-ÉCHO.

Dans le second volet de cette thèse, une nouvelle cohorte des femmes asthmatiques (enceintes et non enceintes) présentant une exacerbation a été constituée par le lien de données de la RAMQ, MED-ÉCHO et du Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CHUS). L'article évaluant le traitement des exacerbations d'asthme présente une comparaison du traitement des exacerbations d'asthme durant et hors grossesse, lors de visites médicales à l'urgence, en clinique externe hospitalière ou lors d'hospitalisations dans un centre de soins à mission académique. L'évaluation du traitement de maîtrise de l'asthme dispensé dans l'année précédant l'exacerbation complète les travaux réalisés dans le premier volet de cette thèse.

## **Chapitre 2. Recension des écrits**

La recension des écrits aborde trois thèmes principaux. Le premier thème présente des notions générales sur l'asthme et des notions plus spécifiques à l'asthme durant la grossesse. Le deuxième thème aborde les données existantes sur les associations entre l'asthme, les exacerbations d'asthme, la sévérité de l'asthme et les issues périnatales du présent projet de recherche, soit le FPN, la prématurité et le PAG. Le troisième thème touche directement au programme de la présente thèse en recensant les données existantes sur l'association entre la prise de CSI et de BALA et les issues périnatales de FPN, prématurité et PAG. Les facteurs de risque des issues de FPN, prématurité et PAG ainsi que les études évaluant le traitement des exacerbations durant la grossesse sont également présentés.

### **2.1 L'asthme**

#### **2.1.1 Définition de l'asthme**

Une définition de l'asthme est proposée dans la mise à jour de 2012 des lignes directrices Canadiennes intitulées « Recommandations sur le diagnostic et la prise en charge de l'asthme, enfants d'âge préscolaire, enfants et adultes »: « L'asthme est une atteinte inflammatoire des voies aériennes caractérisée par des symptômes paroxystiques ou persistants, comme la dyspnée, l'oppression thoracique, les sibilances, la production de mucus et la toux, associés à une obstruction variable du passage de l'air et à des degrés divers d'hyperréactivité des voies aériennes à des stimuli endogènes ou exogènes. »<sup>(2)</sup>

#### **2.1.2 Prévalence de l'asthme**

La prévalence de l'asthme au Canada était de 8,1% en 2012, plus élevée chez les femmes (9,4%) que chez les hommes (6,8%).<sup>(28)</sup> Selon une analyse de Gershon et coll. (2010)<sup>(29)</sup> à partir de données de l'Ontario, la prévalence de l'asthme, standardisée pour l'âge et le sexe, a augmentée de 8,5% en 1996 à 13,3% en 2005. La prévalence semble fluctuer chez les enfants de 2 à 7 ans, passant de 11,5% en 1994-95 à 13,2% en 2000-01, à 11,5% en 2006-07 et à 9,8% en 2008-09.<sup>(30)</sup>

#### **2.1.3 Lignes directrices pour le traitement de l'asthme**

Plusieurs lignes directrices pour le traitement de l'asthme sont disponibles, les plus citées étant de source américaine, produites par le NAEPP-EPR3, mises à jour en 2007<sup>(3)</sup>, ou

provenant d'une collaboration internationale (GINA), mises à jour en 2012<sup>(2)</sup>. Les lignes directrices canadiennes du traitement de l'asthme ont fait l'objet d'une mise à jour complète en 2010<sup>(31)</sup>, alors qu'une mise à jour portant sur des sujets de controverse a été faite en 2012.<sup>(32)</sup> Les lignes directrices NAEPP-EPR3 et GINA identifient quatre composantes essentielles à la prise en charge de l'asthme : le développement d'une relation patient / médecin; l'identification et la réduction de l'exposition aux facteurs de risque; l'évaluation, le traitement et le monitoring de l'asthme; et la gestion des exacerbations.<sup>(2, 3)</sup> Les deux dernières composantes seront décrites plus en détail puisqu'elles sont en lien direct avec la présente thèse.

#### **2.1.4 Maîtrise et sévérité de l'asthme**

La maîtrise de l'asthme est au centre des objectifs de traitement. L'évaluation de la maîtrise de l'asthme est faite à partir des symptômes diurnes et nocturnes, des limitations aux activités quotidiennes, du besoin de médicaments de secours, des résultats de tests de fonction pulmonaire (spirométrie ou débit expiratoire de pointe) et de l'évaluation des risques futurs d'exacerbation.<sup>(2)</sup> Une liste d'outils validés pour la mesure de la maîtrise de l'asthme est donnée dans les lignes directrices de GINA.<sup>(2)</sup> Afin d'assurer une bonne maîtrise de l'asthme, la première étape est de limiter l'exposition aux facteurs déclencheurs de l'asthme et lorsque cette étape est non-suffisante la prise de médicaments s'avère nécessaire. Les lignes directrices proposent un continuum de traitement par étape, le patient devant passer à l'étape suivante si son asthme est mal maîtrisé à l'étape actuelle. Une description des différents médicaments utilisés dans le traitement de l'asthme est présentée à la section 2.1.6 et une description du traitement par étape pour la femme enceinte est présentée à la section 2.3. De légères variations sont observées entre les recommandations des différentes lignes directrices parmi les médicaments recommandés à chaque étape.<sup>(2, 3, 15, 31)</sup>

Le concept de sévérité de l'asthme n'apparaît pas dans les lignes directrices GINA (mise à jour de 2012) par choix du panel d'experts de baser les recommandations sur la maîtrise de l'asthme et non sur la sévérité.<sup>(2)</sup> Les auteurs justifient cette abandon de la sévérité par le faible pouvoir prédictif de cette mesure sur le traitement éventuellement requis et la réponse éventuelle du patient à ce traitement. Dans les lignes directrices du NAEPP-EPR-3, l'évaluation de la sévérité de l'asthme, pour un patient non traité par médicament de maîtrise de l'asthme, est basée sur les symptômes, l'interférence avec les activités de la vie

quotidienne, le nombre de réveil nocturnes, les résultats aux tests de fonction pulmonaire, l'utilisation de bêta<sub>2</sub>-agonistes à courte action (BACA), et le nombre annuel d'exacerbations nécessitant un corticostéroïde systémique.<sup>(3)</sup> Quand le patient a débuté un traitement par médicament, la sévérité est déterminée à partir de l'étape minimale parmi le continuum de traitement pour assurer une maîtrise adéquate de l'asthme.<sup>(3, 33)</sup>

### **2.1.5 Gestion des exacerbations**

L'exacerbation d'asthme est une condition aiguë de détérioration de la maîtrise de l'asthme avec présence de symptômes tels que la dyspnée, la toux, une respiration sifflante et une oppression thoracique.<sup>(2, 3, 34)</sup> L'exacerbation peut mener au décès lorsqu'elle est sévère et que les mesures appropriées ne sont pas débutées rapidement. Le traitement intra-hospitalier consiste en l'administration répétée de BACA auquel peut être ajouté un anticholinergique à courte action. Un corticostéroïde systémique devrait également être débuté pour les exacerbations modérées à sévères. De l'oxygène peut être administré.<sup>(2, 3, 34)</sup>

### **2.1.6 Médicaments pour le traitement de l'asthme**

Les médicaments pour le traitement de l'asthme peuvent être répartis en deux catégories : les médicaments de secours et les médicaments d'entretien de l'asthme.

#### **2.1.6.1 Médicaments de secours**

Les médicaments de secours comportent les bêta<sub>2</sub>-agoniste à courte action (BACA : salbutamol, terbutaline et fénotérol) et les anticholinergiques à courte action (ipratropium). Les corticostéroïdes systémiques (CS) (prednisone, méthylprednisone) peuvent être considérés comme médicament de secours, permettant lors d'une exacerbation d'en prévenir la progression et la récurrence.<sup>(2, 3)</sup>

#### **2.1.6.2 Médicaments d'entretien de l'asthme**

Les médicaments d'entretien de l'asthme comprennent les CSI (fluticasone, budésonide, béclo méthasone, ciclésonide, mométasone, triamcinolone, flunisolide), les BALA (salmétérol, formotérol), les antagonistes des récepteurs des leucotriènes (montélukast, zafirlukast), le cromoglicite sodique, le nédocromil, la théophylline, l'omazilumab et les corticostéroïdes par voie orale (prednisone). Les propriétés pharmacologiques des CSI et BALA sont décrites plus en détail étant au cœur de la présente thèse.

Les CSI sont la classe médicamenteuse la plus efficace pour la maîtrise de l'asthme et en sont le traitement d'entretien de première intention.<sup>(2, 3, 33)</sup> Le principal avantage des CSI réside dans leur activité anti-inflammatoire au niveau des voies respiratoires ce qui permet de réduire l'hyperréactivité bronchique. Il a été démontré que les CSI diminuent la fréquence des symptômes d'asthme, les visites à l'urgence et les hospitalisations pour asthme, la fréquence et la sévérité des exacerbations, la mortalité due à l'asthme, et améliorent la fonction pulmonaire et la qualité de vie.<sup>(2, 3, 33)</sup> La voie inhalée permet d'atteindre des concentrations élevées au niveau des voies respiratoires tout en diminuant le risque d'événements indésirables systémiques.<sup>(2, 3, 33)</sup> L'activité systémique des CSI est tributaire de plusieurs facteurs dont la dose et la puissance du produit, le dispositif d'administration, le métabolisme de premier passage au niveau du foie et la demi-vie de la fraction absorbée.<sup>(2, 3)</sup> Les lignes directrices GINA mentionnent qu'une dose  $\leq 400$  ug en équivalent budésonide n'est pas généralement associée à des effets indésirables systémiques chez les adultes.<sup>(2)</sup> Suite à la prise de CSI, les symptômes des patients s'améliorent dans les premières une à deux semaines avec un effet maximum à 4 à 8 semaines.<sup>(35)</sup> L'amélioration des tests de fonction pulmonaire est observée à trois à six semaines. L'amélioration dans l'hyperréactivité bronchique survient à deux à trois semaines avec un maximum à un à trois mois avec possibilité d'amélioration jusqu'à un an.<sup>(35)</sup>

Les BALA produisent une bronchodilatation mais n'ont pas d'activité anti-inflammatoire chronique.<sup>(2, 3)</sup> Leur utilisation en combinaison avec un CSI permet une maîtrise de l'asthme à une dose plus faible de CSI, une amélioration de la fonction pulmonaire, une diminution de l'utilisation de BACA et une réduction des exacerbations d'asthme.<sup>(2, 3, 33)</sup> Leur utilisation en monothérapie est déconseillée suite à des données montrant une augmentation des décès reliés à l'asthme principalement chez un sous-groupe de patients d'origine afro-américaine.<sup>(2, 33)</sup> Les BALA sont disponibles en combinaison avec un CSI dans un même inhalateur (fluticasone/salmétérol et budésonide/formotérol). Une combinaison de formotérol et budésonide est approuvée pour le traitement d'entretien et de secours de l'asthme.

Les CS, en traitement chronique pour la maîtrise de l'asthme, sont réservés aux cas d'asthme plus sévère en raison de leur profil d'événements indésirables.<sup>(2, 3)</sup>

## **2.2 L'asthme et la grossesse**

Comme l'asthme est une pathologie fréquemment rencontrée durant la grossesse, de nombreuses études en ont évalué les différents aspects. Les lignes directrices pour le traitement de l'asthme qui consacrent une section à la grossesse comprennent: NAEPP-EPR3 (2007)<sup>(3)</sup>, GINA (2012)<sup>(2)</sup> et British Thoracic Society / Scottish Intercollegiate Guidelines Network (2012)<sup>(15)</sup>. Des lignes directrices spécifiques au traitement de l'asthme durant la grossesse ont été publiées par le NAEPP en 2004.<sup>(4)</sup> Seule la version de 1999 des lignes directrices canadiennes contient une section sur la grossesse.<sup>(36)</sup>

### **2.2.1 Prévalence de l'asthme durant la grossesse**

L'estimé de la prévalence de l'asthme durant la grossesse le plus cité dans la littérature provient d'une publication de Kwon et coll.(2006)<sup>(1)</sup> qui l'évalue à 3,7 – 8,4%. Cet estimé est intéressant notamment parce qu'il provient de différents questionnaires d'enquêtes nationales auprès de plusieurs échantillons de la population américaine pour les années 1997-2003. Kwon et coll. (2006)<sup>(1)</sup> présentent également une recension des différentes études ayant évalué la prévalence de l'asthme durant la grossesse dans des pays autres que les États-Unis. Les estimés canadiens qui y sont présentés sont tirés d'Alexander et coll. (1998)<sup>(37)</sup> (5,6%) pour un seul hôpital d'Halifax et de Wen et coll. (2001)<sup>(38)</sup> (0,43%) à partir de codes d'asthme de la classification internationale des maladies (CIM), version 9, pour des hospitalisations d'accouchement au Canada.

### **2.2.2 Effet de la grossesse sur l'appareil respiratoire et le système immunitaire**

La grossesse a un impact important sur l'appareil respiratoire. La croissance intra-utérine du fœtus déplace le diaphragme vers le haut pour atteindre un déplacement de quatre centimètres en fin de grossesse.<sup>(39)</sup> Cet empiètement vertical sur le volume pulmonaire est compensé par une augmentation du volume de la cage thoracique.<sup>(39)</sup> Les modifications structurelles à la cage thoracique affectent le volume des poumons menant à une réduction pouvant atteindre 18% de la capacité résiduelle fonctionnelle.<sup>(39)</sup> Malgré ces changements le volume expiratoire moyen en une seconde (VEMS), le VEMS/capacité vitale forcée et le débit expiratoire de pointe demeurent inchangés.<sup>(39, 40)</sup> Une stimulation hormonale par augmentation de la progestérone mène à une augmentation de 50% du volume respiratoire par minute, principalement due à une augmentation du volume courant, le rythme respiratoire

rester pratiquement inchangé.<sup>(40)</sup> Une alcalose chronique compensée est habituellement présente.<sup>(40)</sup>

La grossesse est caractérisée par une tolérance immunologique qui diminue la réponse immunitaire de la mère aux antigènes paternels produits par le fœtus.<sup>(41)</sup> Cette tolérance est due en partie aux lymphocytes T régulateurs (Treg) qui participent à la tolérance immunitaire en régulant les lymphocytes T effecteurs par leur action immunosuppressive.<sup>(41)</sup> Bohacs et coll. (2010)<sup>(42)</sup> ont démontré que les femmes enceintes non-asthmatiques avaient une prévalence accrue de Treg lorsque comparées aux femmes non-enceintes non-asthmatiques et qu'il existait une corrélation positive entre la prévalence de Treg et le poids fœtal à la naissance. Cette augmentation de la prévalence de Treg chez les femmes enceintes non-asthmatiques n'a pas été observée chez les femmes enceintes asthmatiques. Les auteurs postulent que cette absence d'augmentation de Treg chez les femmes enceintes asthmatiques pourrait interférer avec la croissance intra-utérine.<sup>(42)</sup>

### **2.2.3 L'asthme durant la grossesse**

Il est fréquemment cité que la maîtrise de l'asthme s'améliore durant la grossesse pour un tiers des femmes asthmatiques alors qu'un tiers se détériore et qu'un tiers reste identique. Cette affirmation est supportée par une publication de Gluck et coll. (2006)<sup>(43)</sup> qui montre que parmi six études ayant évalué la maîtrise de l'asthme prospectivement, celle-ci s'est améliorée dans 33,6%, est restée inchangée dans 37,0% et s'est détériorée dans 28,5% des grossesses. Les estimés sont semblables pour neuf études rétrospectives avec amélioration de la maîtrise de l'asthme dans 36%, aucun changement dans 41% et détérioration dans 23% des grossesses.<sup>(43)</sup> Des changements au niveau du tractus respiratoire et de la régulation hormonale, l'augmentation de l'incidence de reflux gastro-œsophagien (associé à l'asthme) et la libération d'anticorps fœtaux pouvant diminuer la maîtrise de l'asthme ont été proposés pour expliquer ces fluctuations dans la maîtrise de l'asthme maternel.<sup>(43)</sup>

Certaines périodes de la grossesse sont plus à risque d'exacerbations. Gluck et coll. (1976)<sup>(44)</sup> ont estimé que le pic des symptômes survenait au sixième mois de grossesse. Schatz et coll. (1988)<sup>(45)</sup>, chez les femmes ayant une détérioration de la maîtrise de l'asthme pendant la grossesse, ont rapporté une augmentation des symptômes entre la 29<sup>ième</sup> et 36<sup>ième</sup>

semaine de gestation. Stenius-Aarniala et coll. (1996)<sup>(13)</sup> ont montré que la plupart des exacerbations survenaient entre la 17<sup>ième</sup> et 24<sup>ième</sup> semaines de grossesse.

Lors d'exacerbation d'asthme, l'alcalose respiratoire compensée déjà présente chez la femme enceinte peut s'aggraver et provoquer une diminution du flux sanguin à l'utérus et mener à une hypoxie fœtale.<sup>(5)</sup> L'oxygénation fœtale est dépendante d'un gradient dans la pression partielle de dioxyde de carbone (PCO<sub>2</sub>) d'environ 10 mm Hg entre la circulation maternelle et fœtale.<sup>(5)</sup> Une alcalose respiratoire importante de la mère peut nuire à l'oxygénation fœtale en réduisant le gradient fœto-maternel physiologique de PCO<sub>2</sub>.<sup>(5)</sup>

#### **2.2.4 Association entre l'asthme et les issues périnatales**

Une récente (2011) méta-analyse de Murphy et coll. a évalué l'association entre l'asthme et les issues périnatales de FPN, prématurité et PAG en regroupant les études ayant comparé un groupe de femmes asthmatiques à un groupe de femmes non-asthmatiques.<sup>(14)</sup> Dans cette méta-analyse le FPN était défini par un poids à la naissance < 2500 g; la prématurité par un accouchement avant la 37<sup>ième</sup> semaine de grossesse et le PAG comme un poids à la naissance < 10<sup>ième</sup> percentile ou comme un ratio de croissance fœtale « fetal growth ratio » (poids à la naissance divisé par le poids moyen dans la population de référence) < 0,85. Les définitions de FPN et de prématurité sont celles qui sont les plus fréquemment utilisées dans la littérature et sont utilisées dans le présent programme de recherche. La définition de PAG se distingue par l'inclusion du ratio de croissance fœtale. La définition de PAG la plus fréquemment utilisée dans la littérature est un poids à la naissance < 10<sup>ième</sup> percentile et est la définition utilisée dans le présent programme de recherche.

Les auteurs ont aussi réalisé une analyse de sous-groupe séparant les études avec suivi médical actif « active management » des autres études. Le suivi médical actif était défini comme une implication des investigateurs dans le suivi et traitement des patientes asthmatiques.

L'association démontrée entre l'asthme et une prévalence accrue de FPN, prématurité et PAG est d'une grande importance dans le choix du devis pour le présent programme de recherche. Lors de l'évaluation de l'impact de la prise d'un médicament sur les issues

périnatales, un groupe contrôle de femmes asthmatiques permettra de contrôler, du moins en partie, pour l'impact de l'asthme sur les issues périnatales.

#### **2.2.4.1 Faible poids à la naissance**

Dans la méta-analyse de Murphy et coll. publiée en 2011, treize études comportant 1 109 907 sujets ont été retenues pour l'issue de FPN.<sup>(14)</sup> Les femmes asthmatiques avaient une prévalence accrue de FPN de 46% (risque relatif, (RR) = 1,46, intervalle de confiance (IC) à 95%: 1,22 – 1,75).<sup>(14)</sup> Les études avec ou sans suivi médical actif ont montré un effet semblable de l'asthme sur le FPN.

#### **2.2.4.2 Prématurité**

L'issue de prématurité a été évaluée dans dix-huit études regroupant 988 252 sujets. L'asthme maternel était associé à un risque accru de prématurité de 41% (RR = 1,41, IC95%: 1,23 – 1,62).<sup>(14)</sup> Les études avec suivi médical actif ont montré une augmentation de la prévalence de prématurité pour les femmes asthmatiques (RR = 1,50, IC95%: 1,28 – 1,75), un effet non retrouvé dans les autres études (RR = 1,07, IC95%: 0,91 - 1,26).

#### **2.2.4.3 Bébé petit pour l'âge gestationnel**

L'issue de PAG, a été évaluée dans douze études. L'asthme maternel était associé une prévalence accrue de PAG de 22% (RR = 1,22, IC95%: 1,14 - 1,31).<sup>(14)</sup> Aucune donnée n'est présentée pour l'analyse de sous-groupe par suivi médical actif.

### **2.2.5 Association entre les exacerbations d'asthme ou les symptômes d'asthme durant la grossesse et les issues périnatales**

La méta-analyse de Murphy et coll. publiée en 2006<sup>(46)</sup>, est un sommaire intéressant de l'évaluation de l'impact des exacerbations d'asthme sur les issues de FPN et de prématurité. L'issue de PAG n'a pas été évaluée dans cette méta-analyse. Un sommaire des études incluses dans cette section est présenté au tableau 2.2.5 (page 12).

Tableau 2.2.5 Sommaire des études évaluant l'impact des exacerbations sur la prévalence de FPN, de prématurité et de PAG

Auteur Année de publication	Devis / définition exacerbatio n	Source de données	Taille d'échantillon / statut asthmatique des contrôles		FPN	Prématurité	PAG	Ajustement pour variables confondante s
			Exacerbatio n	Contrôles				
Firoozi 2012 <sup>(8)</sup>	Cohorte rétrospective/ Exa = visite à l'urgence ou hospitalisatio n pour asthme ou prescription de corticostéroïd e systémique servie en pharmacie communautai re	BD administratives (Québec, Canada)	1970	11 037  Asthmatiques	OR = 1,11 (0,86-1,42)	OR = 0,91 (0,73-1,14)	OR = 1,11 (0,93-1,32)	<sup>a</sup> En raison de leur nombre les variables sont mentionnées en bas de tableau
Bakhireva 2008 <sup>(6)</sup>	Cohorte prospective / Exa = hospitalisatio n ou visite non prévue pour asthme pour une analyse et par les symptômes d'asthme pour une autre	Centres nord- américains participants à l'Organization of Teratology Information Services	Exacerbation définie par:  Hospit.: 61  Visite non prévue pour l'asthme: 153	Hospit.: Prém.: 657 PAG: 649  Visite non prévue pour l'asthme: Prém.: 563 PAG: 563  Asthmatiques	NE	Hospit.: Avec exa: 16,4% Sans exa: 7,6% (p=0,02)  Vs. en clinique: Avec exa: 7,2% Sans exa: 8,7% (p=0,56)	Hospit.: Avec exa: 6,6% Sans exa: 5,7% (p=0,78)  Vs. en clinique: Avec exa: 6,5% Sans exa: 5,5% (p=0,63)	Aucun

Auteur Année de publication	Devis / définition exacerbatio n	Source de données	Taille d'échantillon / statut asthmatique des contrôles		FPN	Prématurité	PAG	Ajustement pour variables confondante s
			Exacerbatio n	Contrôles				
Bracken 2003 <sup>(7)</sup>	Cohorte prospective / Exa déterminée par une échelle de symptômes basée sur la classification GINA de 2002	56 cliniques d'obstétrique et 15 cliniques associées à 6 hôpitaux au Connecticut et Massachusetts	<u>Prématurité:</u> GINA étapes 3 et 4: 158 <sup>c</sup>  <u>PAG:</u> GINA étapes 3 et 4: 208 <sup>c</sup>  Les n diffèrent selon l'issue puisque l'exposition est mesurée durant toute la grossesse pour la prématurité et durant le 3 <sup>ème</sup> trimestre pour le PAG	<u>Prématurité:</u> GINA étape 2: 305 Étape 1: 750 Sans symptômes, asthmatiques et non- asthmatiques: 992  <u>PAG:</u> GINA étape 2: 267 Étape 1: 441 Sans symptômes, asthmatiques et non- asthmatiques: 1115  Asthmatiques et non- asthmatiques	NE	GINA Étape 3-4: 5,7% Étape 2: 8,8% Étape 1: 8,1% Sans symptômes: 5,5%  Modèle ajusté: Étape 3-4 vs. sans symptômes: OR = 0,59 (0,21- 1,63)  Test for trend: OR = 0,96 (0,76- 1,22)	GINA Étape 3-4: 11,5% Étape 2: 10,5% Étape 1: 6,4% Sans symptômes: 6,4%  Modèle ajusté: Étape 3-4 vs. sans symptômes: OR = 2,25 (1,25- 4,06)  Test for trend: OR = 1,24 (1,05- 1,47)	Âge mère, gravidité, parité, statut marital, race, éducation, poids pré- grossesse, tabagisme, consommatio n caféine, utilisation vitamine prénatale

Auteur Année de publication	Devis / définition exacerbatio n	Source de données	Taille d'échantillon / statut asthmatique des contrôles		FPN	Prématurité	PAG	Ajustement pour variables confondante s
			Exacerbatio n	Contrôles				
Stenius- Aarniala 1996 <sup>(13)</sup>	Cohorte prospective / Exa = attaque aigue, traitée comme une urgence médicale et non maîtrisé par les médicaments de secours usuels du patient	Helsinki University Central Hospital et Paijat-Hame Central Hospital (Finlande)	47	457  Asthmatiques	NE	Avec exa: 6,4% Sans exa: 5,5% p= non-significatif	NE	Aucun
Jana 1995 <sup>(11)</sup>	Cohorte prospective / Exa = hospitalisatio n pour asthme sévère	Nehru hospital (Inde)	15	Asthmatiques: 167  Non- asthmatiques: 364	<u>Avec exa</u> : 53,3%  <u>Sans exa asthmatiques</u> : 16,6% <sup>d</sup>  <u>Non- asthmatiques</u> : 20,5% (p < 0,01 vs. avec exa)	<u>Avec exa</u> : 20%  <u>Sans exa asthmatiques</u> : 12,4% <sup>d</sup>  <u>Non- asthmatiques</u> : 11,3% <sup>d</sup>	NE	Aucun

Auteur Année de publication	Devis / définition exacerbatio n	Source de données	Taille d'échantillon / statut asthmatique des contrôles		FPN	Prématurité	PAG	Ajustement pour variables confondante s
			Exacerbatio n	Contrôles				
Schatz 1995 <sup>(12)</sup>	Cohorte prospective / Exa = épisode aigu de détresse respiratoire demandant l'administrati on de bronchodilata teur par nébulisation à l'urgence ou en clinique externe	San Diego Kaiser- Permanente Health Care Plan	54	431  Asthmatiques	Avec exa: 7,4%  Sans exa: 3,7% <sup>d</sup>	Avec exa: 5,6%  Sans exa: 4,7% <sup>d</sup>	Avec exa: 1,9%  Sans exa: 6,5% <sup>d</sup>	Aucun
Greenberge r 1988 <sup>(10)</sup>	Cohorte prospective / Exa = administratio n d'épinéphrine pour status asthmaticus en clinique externe, à l'urgence ou durant une hospitalisatio n	Sujets traités par le Northwestern University Allergy Service (États-Unis)	26	55  Asthmatiques	Avec exa: 27,0%  Sans exa: 9,1% <sup>d,e</sup>	Avec exa: 15,4%  Sans exa: 7,3% p = 0,23	NE	Aucun

Auteur Année de publication	Devis / définition exacerbatio n	Source de données	Taille d'échantillon / statut asthmatique des contrôles		FPN	Prématurité	PAG	Ajustement pour variables confondante s
			Exacerbatio n	Contrôles				
Gordon 1970 <sup>(9)</sup>	Cohorte prospective / Exa = présence d'asthme sévère dû à des exacerbation s récurrentes ou status asthmaticus	Centres participant au Collaborative research project (États- Unis)	10	30 861  Asthmatiques et non- asthmatiques	Avec exa: 20%  Sans exa: 11,4% <sup>d</sup>	Avec exa: 20%  Sans exa: 18,0% <sup>d</sup>	NE	Aucun

Exa = exacerbation; Hospit = hospitalisation; NE = non-évalué; Prém. = prématurité; Vs. = visite.

<sup>a</sup> Âge, statut socio-économique, éducation, revenu familial, résidence rurale/urbaine, grossesse à risque, diabète chronique ou gestationnel, hypertension chronique ou de grossesse, visite obs/gyn durant grossesse, nombre de visites prénatales, poids du bébé à la naissance, prise d poids de la mère durant la grossesse, Indice de masse corporelle avant la grossesse, prématurité ou FPN dans une grossesse précédente, statut tabagique de la mère et du père durant la grossesse.

<sup>b</sup> le nombre de contrôles varie en raison de données manquantes

<sup>c</sup> Les étapes 3 et 4 ont été combinées pour refléter l'ensemble des symptômes de jour puisque la fréquence des symptômes de soir n'était pas disponible.

<sup>d</sup> Mesure d'association ou valeur de p non rapportée.

<sup>e</sup> Le FPN est défini comme un poids à la naissance < 2400 g.

### 2.2.5.1 Faible poids à la naissance

Dans la méta-analyse de Murphy et coll. (2006)<sup>(46)</sup>, trois études (Gordon et coll.(1970)<sup>(9)</sup>, Jana et coll. (1995)<sup>(11)</sup> et Schatz et coll. (1995)<sup>(12)</sup>) ont été incluses pour l'issue de FPN. Parmi ces trois études, les femmes asthmatiques avec exacerbation avaient une prévalence accrue (RR = 2,54, IC 95%: 1,52 – 4,25) de FPN lorsque comparées aux femmes non-asthmatiques alors qu'aucune augmentation statistiquement significative de la prévalence n'était observée chez les femmes asthmatiques sans exacerbation comparées aux femmes non-asthmatiques (RR = 1,12, IC 95%: 0,89 – 1,40).

L'étude de Firoozi et coll. (2012)<sup>(8)</sup>, analysant la même association a été publiée après cette méta-analyse.<sup>(14)</sup> Dans cette étude une prévalence accrue de FPN a été observée autant chez les femmes asthmatiques avec exacerbations (OR = 1,55, IC 95%: 1,20 -2,01) que les femmes sans exacerbation (OR = 1,37, IC 95%: 1,18 -1,60), toutes deux lorsque comparées aux femmes non-asthmatiques.<sup>(8)</sup> Aucune différence statistiquement significative n'a été observée lorsque les femmes asthmatiques avec exacerbations ont été comparées à celles sans exacerbation pendant la grossesse (OR = 1,11, IC 95%: 0,86-1,42).

L'étude de Greenberger et coll. (1988)<sup>(10)</sup> n'est pas incluse dans la méta-analyse de Murphy et coll. (2006)<sup>(46)</sup> puisque le FPN y est défini comme un poids à la naissance < 2400 g. Les femmes incluses dans cette étude avaient toutes un asthme jugé sévère demandant l'administration à long terme de théophylline et possiblement d'éphédrine et/ou cromolyn, à laquelle s'ajoutait la prise de corticostéroïdes oraux ou inhalés. La prévalence de FPN était de 27% chez les femmes avec exacerbation et de 9,1% chez les femmes sans exacerbation. Aucune mesure d'association ou valeur de p n'était rapportée.

### 2.2.5.2 Prématurité

Pour l'issue de prématurité, quatre études, soit Gordon et coll.(1970)<sup>(9)</sup>, Jana et coll. (1995)<sup>(11)</sup>, Stenius-Aarniala et coll. (1996)<sup>(13)</sup> et Schatz et coll. (1995)<sup>(12)</sup>, ont été incluses dans la méta-analyse de Murphy et coll. (2006).<sup>(46)</sup> Les auteurs de celle-ci ne rapportent aucune différence statistiquement significative dans la prévalence de prématurité tant chez les femmes asthmatiques avec exacerbations (RR = 1,46, IC 95%: 0,77 - 2,78) que les femmes non-asthmatiques sans exacerbations (RR = 0,93, IC 95%: 0,74 -1,17), toutes deux, lorsque comparées aux femmes non-asthmatiques.<sup>(46)</sup> La différence entre les deux estimés de risque

relatif (0,53) ainsi que l'ampleur du risque chez les femmes asthmatiques avec exacerbation peut par contre indiquer une augmentation de risque non détectée par manque de puissance statistique.

Deux études<sup>(6, 8)</sup> évaluant la prématurité ont été publiées après cette méta-analyse.<sup>(46)</sup> Firoozi et coll. (2012)<sup>(8)</sup> ont rapporté une prévalence similaire de prématurité chez les femmes asthmatiques avec exacerbations (RR = 1,47, IC 95%: 1,17 - 1,83) à celle observée chez les femmes asthmatiques sans exacerbations (RR = 1,64, IC 95%: 1,44 - 1,86), toutes deux, lorsque comparées aux femmes non-asthmatiques. Aucune différence statistiquement significative n'a été observée lorsque les femmes asthmatiques avec exacerbations ont été comparées à celles sans exacerbation pendant la grossesse (OR = 0,91, IC 95%: 0,73-1,14).

Bakhireva et coll. (2008)<sup>(6)</sup> ont montré une augmentation significative dans un modèle ajusté (RR = 2,29, IC 95%: 1,16 - 4,94) et presque significative dans un autre modèle ajusté (auquel est ajouté la prise de CS par rapport au précédent modèle, (RR = 2,02, IC 95%: 0,92 - 4,42)) de la prévalence de prématurité chez les femmes asthmatiques avec au moins une hospitalisation pour asthme lorsque comparées aux femmes asthmatiques sans hospitalisation pour asthme. Ils ont également rapporté une différence statistiquement significative dans la prévalence de prématurité chez les femmes asthmatiques avec maîtrise adéquate vs. inadéquate des symptômes dans la première partie de la grossesse: 11,4% et 6,3%, p=0,02, alors qu'aucune différence n'était observée par la suite: 26<sup>ième</sup> semaine de gestation: 6,7% et 8,3%, p=0,48; 32<sup>ième</sup> semaine de gestation: 5,7% et 7,9%, p=0,32).<sup>(6)</sup>

Pour un raison non-déterminée, l'étude de Greenberger et coll. (1988)<sup>(10)</sup> n'a pas été incluse dans la méta-analyse de Murphy et coll. (2006)<sup>(46)</sup> bien que publiée avant celle-ci. La prévalence de prématurité était de 15,4% chez les femmes avec et 7,3% chez les femmes sans exacerbation pendant la grossesse (p = 0,23).

Bracken et coll. (2003)<sup>(7)</sup> n'ont pas montré d'augmentation significative de la prématurité chez les femmes avec échelle de symptômes d'asthme d'étape trois ou quatre (selon la classification GINA 2002) lorsque comparées à des femmes asthmatiques sans symptômes (OR = 0,59, IC 95%: 0,21-1,63).

### **2.2.5.3 Bébé petit pour l'âge gestationnel**

Trois études ont évalué la prévalence de PAG en lien avec les exacerbations d'asthme.<sup>(6, 8)</sup> Firoozi et coll. (2012)<sup>(8)</sup> ont observé une prévalence accrue de PAG tant chez les femmes asthmatiques avec exacerbations (RR = 1,41, IC 95%: 1,18 -1,68) que chez les femmes asthmatiques sans exacerbations pendant la grossesse (RR = 1,23, IC 95%: 1,10 -1,37), toutes deux lorsque comparées aux femmes non-asthmatiques. Aucune différence statistiquement significative n'a été observée lorsque les femmes asthmatiques avec ont été comparées à celles sans exacerbation pendant la grossesse (OR = 1,11, IC 95%: 0,93-1,32).

Bakhireva et coll. (2008)<sup>(6)</sup> n'ont pas rapporté de différences dans la prévalence de PAG tant chez les femmes asthmatiques avec maîtrise adéquate vs. inadéquate des symptômes (première partie de la grossesse: 5,9% et 5,5%, p=0,85; 26<sup>ième</sup> semaine de gestation: 5,2% et 5,8%, p=0,73; 32<sup>ième</sup> semaine de gestation: 6,3% et 4,7%, p=0,41) que chez les femmes avec (6,6%) et sans (5,7%) hospitalisation pour asthme (p=0,78) ou avec (6,5%) et sans (5,5%) visites non-planifiées à l'urgence ou en clinique (p=0,63).

Bracken et coll. (2003)<sup>(7)</sup> ont montré une augmentation significative de PAG chez les femmes avec échelle de symptômes d'asthme d'étape trois ou quatre (selon la classification GINA 2002) lorsque comparées à des femmes asthmatiques sans symptômes (OR = 2,25, IC 95%: 1,25-4,06; Test for trend (comparant l'ensemble des catégories de symptômes d'asthme): OR = 1,24, IC 95%: 1,05-1,47).

### **2.2.5.4 Sommaire de l'impact des exacerbations d'asthme ou des symptômes d'asthme durant la grossesse sur les issues périnatales**

Les données sur l'association entre les exacerbations d'asthme durant la grossesse et les issues périnatales de FPN, prématurité et PAG sont conflictuelles. Une explication possible de la diversité des résultats réside dans la composition du groupe contrôle. En effet, tel que décrit ci-dessus, l'asthme peut avoir un effet négatif sur les issues de FPN, prématurité et PAG. Un groupe contrôle de femmes non-asthmatiques aura comme effet probable de surestimer l'impact des exacerbations sur les issues périnatales. La majorité des études décrites dans cette section présentent par contre des estimés pour un groupe contrôle asthmatique, à l'exception de Gordon et coll. (1970)<sup>(9)</sup>, Jana et coll. (1995)<sup>(11)</sup> et Bracken et

coll. (2003)<sup>(7)</sup> qui ont inclus des femmes asthmatiques et non-asthmatiques dans leur groupe contrôle.

Pour la comparaison des femmes asthmatiques avec vs. sans exacerbations, une seule association parmi 8 études est statistiquement significative: une prévalence plus importante (16,4% vs. 7,6%,  $p=0,02$ ) de prématurité chez les femmes avec exacerbation dans Bakhireva et coll. (2008).<sup>(6)</sup>

Lors de comparaisons entre un groupe de femmes asthmatiques avec exacerbation et un groupe de femmes non-asthmatiques (ou asthmatiques et non-asthmatiques), cinq associations statistiquement significatives ont été observées: une prévalence plus importante de FPN (53,3%) pour les femmes avec exacerbation lorsque comparées à des femmes non-asthmatiques (20,5%,  $p<0,01$ ) dans Jana et coll. (1995)<sup>(11)</sup>; une prévalence plus importante de PAG (11,5% vs. 6,4%, OR ajusté: 2,25, IC 95%: 1,25-4,06) pour les femmes avec symptômes d'asthme de niveau 3-4 selon la classification GINA (incluant la notion d'exacerbations fréquentes dans la définition) lorsque comparées aux femmes asthmatiques sans symptômes ou non-asthmatiques dans Bracken et coll. (2003)<sup>(7)</sup>; et des prévalences plus importantes de FPN (OR ajusté: 1,55, IC 95%: 1,20-2,01), de prématurité (OR ajusté: 1,47, IC 95%: 1,17-1,83) et de PAG (OR ajusté: 1,41, IC 95%: 1,18-1,68) pour les femmes asthmatiques avec exacerbation comparées aux femmes non-asthmatiques dans Firoozi et coll. (2012).<sup>(8)</sup>

Certaines des différences observées sont cliniquement importantes même si elles ne le sont pas statistiquement, indiquant possiblement une augmentation de risque non-détectée en raison d'un manque de puissance statistique. Pour les études avec un groupe contrôle de femmes asthmatiques, des différences cliniquement significatives sont observées dans Schatz et coll. (1995)<sup>(12)</sup> pour le PAG et Greenberger et coll. (1988)<sup>(10)</sup> pour le FPN et prématurité. Pour les études avec un groupe contrôle de femmes non-asthmatiques (ou asthmatiques et non-asthmatiques), des différences cliniquement significatives sont observées dans Jana et coll. (1995)<sup>(11)</sup> pour le FPN et prématurité et dans Gordon et coll. (1970)<sup>(9)</sup> pour le FPN. Il est important de souligner que les tailles d'échantillon pour le groupe avec exacerbations, à l'exception de l'étude de Firoozi et coll. (2012)<sup>(8)</sup> ( $n=1970$ ), sont faibles variant de 10 à 153 grossesses.

L'étude Firoozi et coll. (2012)<sup>(8)</sup> se démarque par sa taille d'échantillon et parce qu'avec celle de Bracken et coll. (2003)<sup>(7)</sup>, elles sont les seules qui présentent un modèle ajusté pour de multiples confondants potentiels. Il est à noter que dans Firoozi et coll. (2012)<sup>(8)</sup> l'ensemble des associations sont non-significatives et que le OR le plus important est de 1,11 pour les issues de FPN et de PAG.

### **2.2.6 Association entre la sévérité de l'asthme durant la grossesse et les issues périnatales**

L'association entre la sévérité de l'asthme et les issues périnatales de FPN, prématurité et PAG a été évaluée dans de multiples études avec des résultats conflictuels. Un sommaire des études retenues est présenté au tableau 2.2.6 (page 22).

Tableau 2.2.6 Sommaire des études évaluant l'impact de la sévérité de l'asthme sur la prévalence de FPN, de prématurité et de PAG

Auteur Année de publication	Devis / définition sévérité	Source de données	Taille d'échantillon / statut asthmatique des contrôles		FPN	Prématurité	PAG	Ajustement pour possibles confondants
			Asthme sévère	Contrôles	Prévalence (%) RR ou OR (IC 95%)			
Firoozi 2010 <sup>(47)</sup>	Cohorte rétrospective / sévérité basée sur dose de CSI, Rx de maîtrise de l'asthme autres que CSI, # doses de BACA/sem., Vs urgence ou hospitalisati on pour asthme, corticostéroï des oraux	BD administratives (Québec, Canada)	652	Asthme modéré: 1618  Asthme léger: 10 737  Asthmatiques	Sévère vs. léger: OR = 1,25 (0,87- 1,80)  Modéré vs. léger: OR = 1,04 (0,81- 1,34)	Sévère vs. léger: OR = 0,93 (0,67- 1,29)  Modéré vs. léger: OR = 0,83 (0,65- 1,05)	Sévère vs. léger: OR = 1,48 (1,15-1,91) Modéré vs. léger: OR = 1,30 (1,10-1,55)	<sup>a</sup> En raison de leur nombre les variables sont mentionnées en bas de tableau
Dombrowsk y, cohorte, 2004 <sup>(27)</sup>	Cohorte prospective/ sévérité basée sur classification du NAEPP modifiée pour inclure les médicament s	16 centres du Maternal-Fetal Medicine Units Network of the National Institute of Child Health and Human Development	Modéré/sévè re: 866	Léger: 873  Non- asthmatiques: 881	NE	Modéré/sévère : 15,8%  Léger : 16,1%  Non- asthmatiques : 15,8%	Modéré/sévère : 7,1%  Léger : 6,9%  Non- asthmatiques : 5,9%	

Auteur Année de publication	Devis / définition sévérité	Source de données	Taille d'échantillon / statut asthmatique des contrôles		FPN	Prématurité	PAG	Ajustement pour possibles confondants
			Asthme sévére	Contrôles				
Bracken 2003 <sup>(7)</sup>	Cohorte prospective/  sévérité basée sur classification GINA	56 cliniques d'obstétrique et 15 cliniques associées à 6 hôpitaux au Connecticut et Massachusetts	<u>Prématurité:</u> GINA étape 4: 80  <u>PAG:</u> GINA étape 4: 116  Les n diffèrent selon l'issue puisque l'exposition est mesurée durant toute la grossesse pour la prématurité et durant le 3 <sup>ème</sup> trimestre pour le PAG	<u>Prématurité:</u> GINA étape 3: 147 Étape 2: 289 Étape 1: 711 Sans symptômes et médicaments: 978  <u>PAG:</u> GINA étape 3: 160 Étape 2: 264 Étape 1: 408 Sans symptômes et médicaments: 1083  Asthmatiques et non- asthmatiques	NE	GINA Étape 4: 8,7% Étape 3: 8,2% Étape 2: 7,6% Étape 1: 8,2% Sans symptômes et médicaments: 5,4%  Modèle ajusté: OR = 1,88 (0,73- 4,82) Étape 4 vs. sans symptômes et médicaments  OR = 1,16 (0,98- 1,37) Test for trend	GINA Étape 4: 8,6% Étape 3: 11,9% Étape 2: 10,6% Étape 1: 6,1% Sans symptômes et médicaments: 6,4%  Modèle ajusté: OR = 1,57 (0,72-3,45) Étape 4 vs. sans symptômes et médicaments  OR = 1,20 (1,04-1,38) Test for trend	Âge mère, gravidité, parité, statut marital, race, éducation, poids pré- grossesse, tabagisme, consommation caféine, utilisation vitamine prénatale

Auteur Année de publication	Devis / définition sévérité	Source de données	Taille d'échantillon / statut asthmatique des contrôles		FPN	Prématurité	PAG	Ajustement pour possibles confondants
			Asthme sévere	Contrôles	Prévalence (%) RR ou OR (IC 95%)			
Perlow 1992 <sup>(48)</sup>	Cohorte prospective/  sévérité basée sur prise de CS	Long Beach Memorial Medical Center Women's Hospital (États-Unis)	«Stéroïdes dépendants »: 31	Asthmatiques «non-stéroïdes dépendants»: 50  Non- asthmatiques: 130	Stéroïdes dépendants: 45,2% OR = 5,1 (1,6- 17,0) vs. non- stéroïdes dépendants  Non-stéroïdes dépendants: 14,0% OR = 3,4 (0,9- 12,1) vs. non- asthmatiques  Non- asthmatiques: 4,6%	Stéroïdes dépendants: 54,8% OR = 7,5 (2,3- 25,2) vs. non- stéroïdes dépendants  Non-stéroïdes dépendants: 14,0% OR = 4,0 (1,1- 15,5) vs. non- asthmatiques  Non- asthmatiques: 3,9%	Stéroïdes dépendants: 6,5% OR = 0,8 (0,1- 5,5) vs. non- stéroïdes dépendants  Non-stéroïdes dépendants: 8,0% OR = 5,6 (0,8- 40,2) vs. non- asthmatiques  Non- asthmatiques: 1,5%	Aucun

Auteur Année de publication	Devis / définition sévérité	Source de données	Taille d'échantillon / statut asthmatique des contrôles		FPN	Prématurité	PAG	Ajustement pour possibles confondants
			Asthme sévere	Contrôles				
Mabie 1992 <sup>(49)</sup>	Cohorte prospective/  sévérité basée sur des critères développés dans le cadre de l'étude: prise de corticostéroï des oraux, prise de corticostéroï des inhalés?, # d'hospitalisat ion pour asthme et ventilation mécanique	E.H. Crump Women's Hospital, Memphis Tennessee (États-Unis)	Sévère: 12	Modéré: 19  Léger: 169  Asthmatiques	NE	Sévère: 33,3% <sup>b</sup>  Modéré: 5,3% <sup>b</sup>  Léger: 16,0% <sup>b</sup>	Sévère: 16,7% p = 0,05-0,10 vs. léger  Modéré: 15,8% p < 0,05 vs. léger  Léger: 3,6%	Aucun

BACA = bêta<sub>2</sub>-agonistes à courte action; BALA = bêta<sub>2</sub>-agonistes à longue action; CSI = corticostéroïdes inhalés; Exa = exacerbation; FPN = faible poids à la naissance; IC = intervalle de confiance; NE = non-évalué; OR = odds ratio; PAG = petit pour âge gestationnel; Rx = médicament; Vs = visite.

<sup>a</sup> Ajustement pour l'estimé de FPN: prestataire sécurité du revenu dans l'année précédant la grossesse, parité, grossesse à haut risque, nombre de visites prénatales, hypertension chronique, poids maternel à l'accouchement, prise de poids maternel durant la grossesse, naissances antérieures avec FPN.

Ajustement pour l'estimé de prématurité: grossesse à haut risque, visite à gynécologue/obstétricien durant la grossesse, nombre de visites prénatales, diabète chronique, hypertension chronique.

Ajustement pour l'estimé de PAG: parité, diabète chronique, tabagisme de la mère durant la grossesse, poids maternel à l'accouchement, prise de poids maternel durant la grossesse, naissances prématurées antérieures, naissances antérieures avec FPN.

<sup>b</sup> Mesure d'association ou valeur de p non rapportée.

### **2.2.6.1 Faible poids à la naissance**

L'impact de la sévérité de l'asthme sur la prévalence de FPN a été évalué dans deux études qui incluaient un groupe contrôle de femmes asthmatiques. Perlow et coll. (1992)<sup>(48)</sup> ont noté une augmentation statistiquement significative de la prévalence de FPN pour un asthme plus sévère alors que Firoozi et coll. (2010)<sup>(47)</sup> n'ont pas démontré de différences statistiquement significatives.

### **2.2.6.2 Prématurité**

La sévérité de l'asthme pourrait avoir un impact sur le risque de prématurité. Parmi les quatre études incluant un groupe contrôle de femmes asthmatiques, une augmentation statistiquement significative de la prévalence de prématurité pour les femmes avec asthme sévère vs. asthme modéré à léger, était présente dans l'étude Perlow et coll. (1992)<sup>(48)</sup>, tandis que Mabie et coll. (1992)<sup>(49)</sup> rapportaient des différences non statistiquement significative mais cliniquement significatives et que Firoozi et coll. (2010)<sup>(47)</sup> et Dombrowsky et coll. (cohorte, 2004)<sup>(27)</sup>, ne montraient pas de différences (cliniques ou statistiques) significatives dans la prématurité. Bracken et coll. (2003)<sup>(7)</sup>, avec un groupe contrôle de femmes asthmatiques et non-asthmatiques rapportent des différences non statistiquement significatives mais cliniquement significatives.

### **2.2.6.3 Bébé petit pour l'âge gestationnel**

Des quatre études incluant un groupe contrôle de femmes asthmatiques et ayant évalué l'impact de la sévérité de l'asthme sur le PAG, deux (Firoozi et coll. (2010)<sup>(47)</sup>, et Mabie et coll. (1992)<sup>(49)</sup>) ont démontré une augmentation statistiquement significative de la prévalence pour les sujets avec asthme plus sévère lorsque comparés à des sujets avec un asthme léger ou modéré. Dombrowsky et coll. (cohorte, 2004)<sup>(27)</sup>, et Perlow et coll. (1992)<sup>(48)</sup> ne montraient pas de différences (cliniques ou statistiques) significatives dans le PAG pour ces mêmes comparaisons. Bracken et coll. (2003)<sup>(7)</sup>, avec un groupe contrôle de femmes asthmatiques et non-asthmatiques rapportaient des différences statistiquement significatives dans un test de tendance comparant les différentes étapes de sévérité GINA et montraient des différences cliniquement significatives pour la comparaison des femmes avec asthme le plus sévère lorsque comparées aux femmes sans symptômes d'asthme ou médicaments pour asthme.

#### **2.2.6.4 Sommaire de l'impact de la sévérité de l'asthme durant la grossesse sur les issues périnatales**

Les résultats des études évaluant l'impact de la sévérité de l'asthme durant la grossesse sur les issues périnatales de FPN, prématurité et bébé PAG sont conflictuels mais tendent à démontrer un impact délétère d'un asthme plus sévère sur la prévalence de PAG et possiblement de prématurité. Seulement deux études ont évalué l'impact de la sévérité de l'asthme sur le FPN limitant les inférences possibles.

Une explication possible des résultats conflictuels réside dans la composition du groupe contrôle. En effet, tel que décrit ci-dessus, l'asthme peut avoir un effet négatif sur les issues de FPN, prématurité et PAG. Un groupe contrôle de femmes non-asthmatiques aura comme effet probable de surestimer l'impact de la sévérité de l'asthme sur les issues périnatales. La majorité des études décrites dans cette section présentent par contre des estimés pour un groupe contrôle asthmatique, à l'exception de Bracken et coll. (2003)<sup>(7)</sup> qui ont inclus des asthmatiques et non-asthmatiques dans leur groupe contrôle.

Pour la comparaison des femmes avec un asthme sévère vs un asthme modéré à léger, les auteurs suivants ont montré des augmentation statistiquement significative dans la prévalence de l'issue: Firoozi et coll. (2010)<sup>(47)</sup> et Mabie et coll. (1992)<sup>(49)</sup> pour le PAG, et Perlow et coll. (1992)<sup>(48)</sup> pour le FPN et la prématurité. Mabie et coll. (1992)<sup>(49)</sup> ont aussi rapporté des différences non statistiquement significative mais cliniquement significatives pour la prématurité. L'analyse de l'étude de Bracken et coll. (2003)<sup>(7)</sup> est compliquée par l'inclusion de femmes non-asthmatiques, les auteurs rapportant un test de tendance significatif pour le PAG et presque significatif pour la prématurité, pour la comparaison des étapes GINA entre elles.

Les études de Firoozi et coll. (2010)<sup>(47)</sup> avec 652 femmes avec un asthme sévère, et Dombrowsky et coll. (cohorte, 2004)<sup>(27)</sup> avec 866 femmes avec un asthme modéré à sévère se démarquent des autres études par leur taille échantillonnale.

#### **2.2.7 Gestion des exacerbations durant la grossesse**

Les lignes directrices du NAEPP propres au traitement de l'asthme durant la grossesse mentionnent: « Asthma exacerbations have the potential to lead to severe problems for the

fetus. Therefore, asthma exacerbations during pregnancy should be managed aggressively. »<sup>(4)</sup> Les médicaments proposés en traitement des exacerbations sont semblables aux recommandations hors grossesse et incluent les CS.<sup>(4)</sup> Les lignes directrices britanniques mentionnent: « Available studies give little cause for concern regarding treatment side effects (see section 7.3) and the maternal and fetal risks of uncontrolled asthma are much greater than the risks from using conventional asthma medications for management of acute asthma. ... Give drug therapy for acute asthma as for the non-pregnant patient including systemic steroids and magnesium sulphate. »<sup>(15)</sup>

Des préoccupations quant aux risques de tératogénicité des CS demeurent. Les lignes directrices du NAEPP propres au traitement de l'asthme durant la grossesse mentionnent que les données, quant à l'innocuité des CS, sont contradictoires, quantifiant le risque de fente labiale isolée avec ou sans fente palatine à 0,1% dans la population et à 0,3% pour les femmes enceintes exposées aux CS durant le premier trimestre.<sup>(4)</sup> Ils mentionnent également que la prise de CS pour le traitement de l'asthme durant la grossesse a été associée à la pré-éclampsie, à la prématurité et au FPN. Ils reconnaissent également qu'il est difficile de séparer les effets de la prise de CS des effets d'un asthme plus sévère ou non maîtrisé.<sup>(4)</sup>

Trois études ont été menées spécifiquement pour décrire le traitement des exacerbations d'asthme de la femme enceinte: McAllister et coll. (2011)<sup>(50)</sup>, Cydulka et coll. (1999)<sup>(51)</sup> et Wendell et coll. (1996).<sup>(52)</sup>

Dans leur étude, McAllister et coll. (2011)<sup>(50)</sup> ont évalué le traitement des exacerbations de 123 femmes asthmatiques enceintes et de 123 contrôles asthmatiques non-enceintes à partir d'une revue rétrospective de dossiers patient. Les femmes étaient vues à l'urgence, de 1996 à 2009, d'un seul centre académique aux États-Unis. Les auteurs ont évalué que 72,4% des femmes non-enceintes avaient reçu un corticostéroïde systémique à l'urgence et que 69,2% avaient reçu de la prednisone au congé. Pour les femmes enceintes ces valeurs étaient de 50,8% ( $p=0.001$ ) à l'urgence et de 41,3% ( $p<0.001$ ) au congé.

L'étude de Cydulka et coll. (1999)<sup>(51)</sup> a été menée de façon prospective dans 36 départements d'urgence aux États-Unis en 1996 et 1997. Les auteurs y ont recruté 51 femmes asthmatiques enceintes et 500 femmes asthmatiques non-enceintes. Durant la visite

à l'urgence 66% des femmes non-enceintes et 44% des femmes enceintes ont reçu un corticostéroïde systémique ( $p=0.002$ ). Au congé de l'urgence, 64% des femmes non-enceintes et 38% des femmes enceintes ont reçu un corticostéroïde systémique ( $p=0.002$ ).

Wendel et coll. (1996)<sup>(52)</sup> ont mené un essai clinique randomisé contrôlé pour évaluer le traitement de 105 exacerbations de 84 femmes enceintes dans un seul centre aux États-Unis dans les années 1993 et 1994. L'étude comportait deux randomisations. La première a permis de déterminer que l'ajout d'aminophylline à une thérapie standard de SABA et de méthylprednisolone n'avait pas d'impact sur la fonction pulmonaire ou sur la durée de séjour et était associé à des événements indésirables. La deuxième randomisation a montré, qu'au congé, l'ajout d'un CSI à une thérapie standard de prednisone en doses décroissantes et de SABA permet de réduire les réadmissions (33% vs 12%, OR = 3,63, IC95%: 1,01 – 13,08). L'étude a également montré que dans 62% des exacerbations, les femmes ont dû être hospitalisées.

L'étude de Cydulka et coll. (1999)<sup>(51)</sup> est intéressante par son recrutement multicentrique dans 36 départements d'urgence aux États-Unis. L'étude de McCallister et coll. (2011)<sup>(50)</sup> a comme intérêt d'être constituée d'une cohorte plus récente (1996 à 2009) mais a comme limite d'être réalisée dans un seul centre. L'étude de Wendel et coll. (1996)<sup>(52)</sup> est intéressante par son devis randomisé qui apporte des preuves solides pour l'ajout du CSI au congé en ajout à la prednisone et au BACA. Elle est par contre aussi réalisée dans un seul centre. La principale limite de ces trois études est le faible nombre de femmes asthmatiques enceintes ou non. Afin de contribuer à l'avancement des connaissances, il serait intéressant d'évaluer le traitement de l'asthme durant la grossesse tant à l'urgence, qu'en clinique externe et durant l'hospitalisation. Le traitement médicamenteux servi en pharmacie communautaire suite à une visite médicale hospitalière pour exacerbation d'asthme mérite également d'être évalué. Finalement, puisque des auteurs ont montré des différences dans le traitement des exacerbations d'asthme entre des centres aux États-Unis et au Canada, il serait intéressant d'évaluer la situation au Canada.<sup>(53)</sup>

### **2.3 Médicaments pour le traitement de l'asthme durant la grossesse**

Le continuum par étape du traitement de l'asthme proposé par les diverses lignes directrices est un outil qui permet d'optimiser le traitement médicamenteux de la mère. Le continuum

proposé par les lignes directrices GINA<sup>(2)</sup> sera décrit à titre d'exemple puisqu'il est une référence au niveau international et que les dernières lignes directrices propres à la grossesse (NAEPP) ont été mises à jour en 2004.<sup>(4)</sup> Les recommandations de GINA ne sont pas spécifiques à la femme enceinte, les lignes directrices mentionnant que le traitement de la femme enceinte doit être semblable au traitement lorsque non-enceinte. Dans ce continuum, le traitement est basé sur les médicaments démontrés les plus efficaces pris à la plus faible dose pour permettre la maîtrise de l'asthme. Lorsque l'asthme n'est pas maîtrisé, la patiente passe à la prochaine étape de traitement. Parmi les traitements privilégiés dans les lignes directrices GINA (non spécifique à la femme enceinte), la première étape de traitement consiste à l'utilisation de BACA au besoin; la deuxième à la prise d'un CSI à faible dose; la troisième à l'ajout au CSI d'un BALA, la quatrième à l'utilisation de doses modérées à élevées de CSI avec BALA et la cinquième à l'utilisation de CS ou d'un traitement anti-IgE.

La grossesse apporte des considérations additionnelles dans les choix de traitement de l'asthme. Par exemple, à l'étape trois le traitement privilégié pour les adultes (sans considération pour la grossesse) est la faible dose de CSI avec BALA mais trois autres options sont aussi mentionnées: 1) doses modérées à élevées de CSI, 2) faible dose de CSI avec antagoniste des leucotriènes ou 3) faible dose de CSI avec théophylline à libération prolongée. Pour la femme enceinte, parmi les quatre options ci-mentionnées, le choix du traitement sera basé sur l'efficacité et l'innocuité durant la grossesse de chacune des combinaisons de traitements. Par exemple, l'antagoniste des leucotriènes, en raison de son absorption systémique et des données limitées<sup>(54, 55)</sup> sur son innocuité, ne constitue pas un choix de traitement à privilégier.

Plusieurs lignes directrices pour le traitement de l'asthme proposent que les bénéfices de la prise de médicaments durant la grossesse sont plus importants que les risques possiblement associés. Les lignes directrices du NAEPP-EPR3<sup>(3)</sup> citant le rapport de 2004 du NAEPP<sup>(4)</sup> spécifique à la grossesse mentionnent: « It is safer for pregnant women who have asthma to be treated with asthma medications than to have asthma symptoms and exacerbations. » Cette recommandation figure sous le thème « General principles » et n'est pas appuyée par une référence. Les lignes directrices GINA<sup>(2)</sup> mentionnent: « Although there is a general concern about the use of any medication in pregnancy, poorly controlled asthma can have an adverse effect on the fetus, resulting in increased perinatal mortality, increased prematurity,

and low birth weight. »<sup>(56, 57)</sup> Les deux références citées sont une revue de littérature de Schatz et coll. (1999)<sup>(57)</sup> que l'on peut considérer dépassée en 2012 et une analyse de Demissie et coll. (1998)<sup>(56)</sup> évaluant l'effet de l'asthme sur les issues périnatales sans analyser l'effet de la maîtrise de l'asthme. Les auteurs n'ont pas tenu compte de la méta-analyse de Murphy et coll. (2006).<sup>(46)</sup>

Les lignes directrices du British Thoracic Society / Scottish Intercollegiate Guidelines Network (2012)<sup>(15)</sup> recommandent: « Counsel women with asthma regarding the importance and safety of continuing their asthma medications during pregnancy to ensure good asthma control. »

Tel que décrit au point 2.2.5 ci-dessus, les données évaluant l'impact des exacerbations d'asthme ou de la présence de symptômes d'asthme sur les issues de FPN, prématurité et PAG sont conflictuelles. La majorité des études recensées basent leur évaluation de la maîtrise de l'asthme sur le recours à des services médicaux, se limitant du fait même à l'évaluation des exacerbations de sévérité importante. La maîtrise de l'asthme peut par contre englober non seulement les exacerbations demandant consultation médicale mais également une persistance de symptômes d'asthme relativement importants mais ne menant pas à une consultation médicale et qui peuvent avoir un impact sur le développement fœtal. Parmi les deux études ayant évalué l'impact de symptômes d'asthme sur les issues de FPN, prématurité et PAG, Bracken et coll. (2003)<sup>(7)</sup> ont démontré un impact négatif sur le PAG et aucun impact sur la prématurité alors que Bakhireva et coll. (2008)<sup>(6)</sup> ont montré un impact négatif des symptômes d'asthme durant la première partie de la grossesse (avant la 26<sup>ème</sup> semaine) sur la prématurité et aucun impact des symptômes sur le PAG.

En raison de la prépondérance de données montrant une absence d'impact d'un asthme mal maîtrisé sur les issues de FPN, prématurité et PAG, les recommandations des lignes directrices ci-dessus, particulièrement celle du NAEPP mériteraient d'être plus nuancées. Ce commentaire ne vise pas à remettre en question l'importance de la prise de médicaments de maîtrise de l'asthme mais plutôt à mentionner que l'affirmation faite dans les lignes directrices est probablement trop catégorique lorsque l'on tient compte des données disponibles actuellement. L'innocuité des principaux médicaments pour le traitement de l'asthme est de façon générale bien établie. Par contre des doutes subsistent quant au risque de malformations associé à la prise de hautes doses de CSI.<sup>(17)</sup> De plus, très peu de données

sont disponibles sur l'innocuité durant la grossesse des BALA.<sup>(16)</sup> D'un point de vue clinique le traitement optimal devrait être établi en tenant compte des risques et bénéfices des médicaments afin d'optimiser la santé de la mère et du fœtus. Des données additionnelles, provenant d'études de taille suffisante, et portant entre autres sur l'impact des symptômes d'asthme ne menant pas à une consultation médicale, seraient nécessaires.

Une parenthèse pour mentionner que les cliniciens rapportent la notion que le budésonide est le CSI de choix durant la grossesse. Les lignes directrices américaines pour le traitement de l'asthme NAEPP-EPR3 (2007)<sup>(3)</sup>, et NAEPP spécifiques à la grossesse (2004)<sup>(4)</sup> suggèrent le budésonide comme CSI de premier choix durant la grossesse en raison d'une prépondérance de données disponibles avec ce médicament alors que peu ou pas de données sont disponibles avec les autres CSI. Cette notion de premier choix pour le budésonide n'est pas reprise dans les lignes directrices plus récentes qui incluent une section sur la grossesse: GINA (2012)<sup>(2)</sup> et British Thoracic Society / Scottish Intercollegiate Guidelines Network (2012)<sup>(15)</sup>. Pour les issues de FPN, prématurité et PAG, la revue des évidences présentées ci-dessus n'indique pas une prépondérance d'information pour un CSI plutôt qu'un autre. La revue des évidences de l'impact de la prise de CSI sur les malformations congénitales ne fait pas partie de cette thèse mais est également une issue essentielle dans le choix du CSI.

### **2.3.1 Association entre la prise de corticostéroïdes inhalés durant la grossesse et les issues périnatales**

Un sommaire des neuf études évaluant l'impact de l'utilisation de CSI durant la grossesse sur le FPN, la prématurité et/ou le PAG est présenté au tableau 2.3.1 (page 34). L'étude de Cossette et coll. (2013)<sup>(58)</sup>, incluse dans la présente thèse, ne figure pas au tableau 2.3.1 (page 34). Il est à noter que les études d'Alexander et coll. (1998)<sup>(37)</sup> et Perlow et coll. (1992)<sup>(48)</sup> ne sont pas décrites dans le tableau puisque le groupe exposé aux CSI incluait également des femmes exposées aux CS. L'étude de Norjavaara et coll. (2003)<sup>(59)</sup> n'a pas été incluse puisque les auteurs présentent des moyennes de poids et de durée de gestation plutôt qu'un pourcentage de FPN, prématurité ou PAG, ce qui ne permet pas la comparaison avec les données de notre étude. Une revue des études évaluant l'impact de l'utilisation de CSI durant la grossesse sur le FPN et la prématurité a été publiée par Breton et coll. en 2008.<sup>(26)</sup>

Tableau 2.3.1 Sommaire des études évaluant l'impact de l'utilisation de CSI durant la grossesse sur le FPN, la prématurité et le PAG

Auteur Année de publication	Devis	Source de données	Taille d'échantillon / statut asthmatique des contrôles		FPN	Prématurité	PAG	Ajustement pour possibles confondants
			CSI	Contrôles				
Hodyl 2011 <sup>(21)</sup>	Cohorte prospective	Hôpital John Hunter (Newcastle, Australie)	CSI: 38	Non-CSI: 43 Asthmatiques	NE	Bébés féminins: CSI: 5,3% Non-CSI: 7,0% <sup>a</sup>  Bébés masculins: CSI: 5,3% Non-CSI: 0% <sup>a</sup>	Bébés féminins: CSI: 15,7% Non-CSI: 9,3% <sup>a</sup>  Bébés masculins: CSI: 5,3% Non-CSI: 2,3% <sup>a</sup>	Aucun
Hodyl 2010 <sup>(22)</sup>	Cohorte prospective	Hôpital John Hunter (Newcastle, Australie)	CSI: 71	Non-CSI: 52 Asthmatiques	NE	NE	Bébés féminins: CSI: 17,5% Non-CSI: 9,7% (p=0,54)  Bébés masculins: CSI: 6,5% Non-CSI: 4,5% (p=0,94)	Aucun
Clifton 2006 <sup>(19)</sup>	Cohorte prospective	Hôpital John Hunter (Newcastle, Australie)	Budé: 14 Fluti: 18 Fluti+sal: 9	Non-asthmatiques: 20	NE	NE	Non-asthmatiques: 10% Budé: 0% Fluti: 11% Fluti+sal: 22% <sup>a</sup>	Aucun
Bakhireva 2005 <sup>(18)</sup>	Cohorte prospective	Centres nord-américains participants à l'Organization of Teratology Information Services	CSI: 438	SABA ou BALA seulement: 103  Asthmatiques	NE	NE	CSI: 6,2% SABA ou BALA: 3,9%  OR ajusté: 2,02 (0,53-7,68)	Âge maternel, indice de masse corporelle, gain de poids durant la grossesse, âge gestationnel, parité, gravidité, symptômes d'asthme, visites non-prévues pour asthme

Auteur Année de publication	Devis	Source de données	Taille d'échantillon / statut asthmatique des contrôles		FPN	Prématurité	PAG	Ajustement pour possibles confondants
			CSI	Contrôles				
Namazy 2004 <sup>(23)</sup>	Cohorte prospective	Patients d'allergistes aux États-Unis participant à l'étude «Registry for Allergic and Asthmatic Pregnant Patients study»	Béclo: 201 Fluti: 132 Triam: 81 Budé: 43 Fluni: 25	Aucun, la prise de CSI était un critère d'inclusion	NE	NE	Béclo: 6,0% Fluti: 7,6% Triam: 4,9% Budé: 9,3% Fluni: 8,0%  p>0,05 pour la comparaison entre les médicaments	Aucun
Dombrowski 2004 <sup>(20)</sup>	Randomisé contrôlé	13 centres du Maternal- Fetal Medicine Units Network (États-Unis)	Béclo: 194	Théo: 190  Asthmatiques	NE	Béclo: 20,6% Théo: 16,3%  RR= 1,3 (0,8-1,9)	NE	Aucun
Schatz 2004 <sup>(24)</sup>	Combine 2 études, randomisée contrôlée, <sup>(20)</sup> et cohorte prospective <sup>(6)</sup> b)	13 centres du Maternal- Fetal Medicine Units Network (ÉU)	CSI: 722	Non-CSI: 1401  Asthmatiques	CSI: 13.0% Non-CSI: 14.1% <sup>c</sup>	CSI: 16.2% Non-CSI: 16.4% <sup>c</sup>	CSI: 7.1% Non-CSI: 7.1% <sup>c</sup>	Aucun
Bracken 2003 <sup>(7)</sup>	Cohorte prospective	56 cliniques d'obstétrique et 15 cliniques associées à 6 hôpitaux au Connecticut et Massachusetts	<u>Prématurité:</u> CSI: 176  <u>PAG:</u> CSI: 136	<u>Prématurité:</u> Non-CSI: 2029  <u>PAG:</u> Non-CSI: 2065  Asthmatiques et non- asthmatiques	NE	<u>Non-ajusté:</u> CSI: 8,5% Non-CSI: 6,7%  OR= 1,28 (0,74-2,25)  <u>Ajusté<sup>b</sup>:</u> OR= 0,99 (0,98-1,01)	<u>Non-ajusté:</u> CSI: 5,9% Non-CSI: 7,7%  OR= 0,74 (0,36-1,55)  <u>Ajusté<sup>b</sup>:</u> OR= 1,00 (0,99-1,01)	Âge mère, gravidité, parité, statut marital, race, éducation, poids pré- grossesse, tabagisme, consommation caféine, utilisation vitamine prénatale, catégories symptômes asthme

Auteur Année de publication	Devis	Source de données	Taille d'échantillon / statut asthmatique des contrôles		FPN	Prématurité	PAG	Ajustement pour possibles confondants
			CSI	Contrôles				
Schatz 1997 <sup>(25)</sup>	Cohorte prospective	San Diego Kaiser- Permanente Health Care Plan	CSI: 64	FPN Non-CSI: 1430  Prématurité Non-CSI: 1428  Asthmatiques et Non- asthmatiques	CSI: 4,7% Non-CSI: 3,8%  p non- significatif	CSI: 7,8% Non-CSI: 4,1% p = non-significatif	NE	Aucun

Béclo = béclométhasone; Budé = budésonide; Fluni = flunisolide; Fluti = fluticasone; Fluti+sal = fluticasone + salmétérol; NE = non-évalué; Théo = théophylline; Triam = triamcinolone.

<sup>a</sup>Mesure d'association ou valeur de p non rapportée.

<sup>b</sup>L'exposition aux CSI est calculée en nombre moyen de doses par mois

<sup>c</sup>Les auteurs mentionnent l'absence d'association significative sans rapporter de mesure d'association ou de valeur p.

### **2.3.1.1 Prise de corticostéroïdes inhalés durant la grossesse et risque de faible poids à la naissance**

Les études de Schatz et coll. de 1997 et 2004 ont évalué le FPN sans trouver de différences significatives, tant cliniques (les différences de prévalence sont de moins de 2%) que statistiques dans le groupe exposé aux CSI lorsque comparé à un groupe asthmatique non-exposé aux CSI (2004)<sup>(24)</sup> ou un groupe composé d'asthmatiques et non-asthmatiques non-exposé aux CSI (1997).<sup>(25)</sup> Tel que discuté précédemment, un groupe contrôle de femmes non-asthmatiques ne permet pas de distinguer l'effet de l'asthme de l'effet du médicament sur les issues périnatales. L'étude de 2004 est par ce fait plus valide que l'étude de 1997, cependant aucun ajustement pour de potentiels confondants n'a été réalisé dans ces études. L'étude de 2004 se démarque par sa taille de 722 femmes exposées aux CSI et de 1401 femmes asthmatiques non-exposées aux CSI ce qui lui donne une puissance de 91% pour détecter un risque relatif de 1,5.<sup>(26)</sup> Dans l'étude de 1997, seulement 64 femmes avaient été exposées aux CSI.

### **2.3.1.2 Prise de corticostéroïdes inhalés durant la grossesse et risque de prématurité**

Hodyl et coll. (2011)<sup>(21)</sup>, Dombrowski et coll. (randomisée, 2004)<sup>(20)</sup>, Bracken et coll. (2003)<sup>(7)</sup>, et Schatz et coll. (2004)<sup>(24)</sup> et 1997<sup>(25)</sup> ont évalué la prématurité chez des femmes exposées aux CSI comparées aux femmes asthmatiques ou non-asthmatiques non-exposées aux CSI durant la grossesse. Aucune de ces études n'a démontré de différence statistiquement significative dans la prévalence de prématurité entre les femmes exposées ou non aux CSI. La différence la plus importante dans les prévalences de prématurité est de 4,3% (béclométhasone: 20,6%, théophylline: 16,3%) dans l'étude de Dombrowski et coll. (randomisée 2004), une différence non-statistiquement significative mais qui pourrait être jugée cliniquement significative par certains. En terme de différence de prévalence, l'étude de Schatz et coll. (1997)<sup>(25)</sup> est la prochaine en importance avec une différence de prévalence de 3,7%. Les différences observées dans les autres études sont inférieures à 2%. Les études sont de taille variable, l'étude comportant le plus grand nombre de femmes exposées aux CSI étant celle de Schatz et coll. (2004)<sup>(24)</sup> avec 722 exposées, la plus petite étant celle de Hodyl et coll. (2011)<sup>(21)</sup> avec 38 exposées. Le groupe contrôle était composé de femmes asthmatiques dans les études de Hodyl et coll. (2011)<sup>(21)</sup>, Dombrowski et coll. (randomisée, 2004)<sup>(20)</sup>, et Schatz et coll. (2004)<sup>(24)</sup> et de femmes asthmatiques et non-asthmatiques dans les études de Bracken et coll. (2003)<sup>(7)</sup>, et Schatz et coll. (1997)<sup>(25)</sup>. Avec les faibles

différences observées, l'effet du choix du groupe contrôle sur les associations observées ne peut être évalué. Seuls Bracken et coll. (2003)<sup>(7)</sup> ont inclus des possibles confondants dans l'analyse des prévalences de prématurité. Encore ici, l'étude de Schatz et coll. (2004)<sup>(24)</sup> se démarque tant par sa taille que par son groupe contrôle composé de femmes asthmatiques.

### **2.3.1.3 Prise de corticostéroïdes inhalés durant la grossesse et risque de bébé petit pour l'âge gestationnel**

Hodyl et coll. (2011<sup>(21)</sup> et 2010<sup>(22)</sup>), Clifton et coll. (2006)<sup>(19)</sup>, Bakhireva et coll. (2005)<sup>(18)</sup>, Namazy et coll. (2004)<sup>(23)</sup>, Bracken et coll. (2003)<sup>(7)</sup> et Schatz et coll. (2004)<sup>(24)</sup> ont évalué la prévalence de PAG chez des femmes exposées ou non aux CSI durant la grossesse. Aucune différence statistiquement significative n'a été observée pour l'ensemble des études.

Les différences les plus importantes dans les prévalences de PAG ont été observées dans l'étude de Hodyl et coll. (2010)<sup>(22)</sup> pour les bébés de sexe féminin (CSI: 17,5%, non-CSI: 9,7% (p=0,54)), alors que les estimés étaient semblables pour les bébés de sexe masculin (CSI: 6,5%, non-CSI: 4,5%, p=0,94).<sup>(22)</sup> Le nombre de femmes exposées aux CSI étaient par contre faible dans cette étude: 40 pour les bébés féminins et 31 pour les bébés masculins.<sup>(22)</sup> L'étude de Hodyl et coll. 2011<sup>(21)</sup> reprend sensiblement les mêmes patients que Hodyl et coll. (2010<sup>(22)</sup>) et ne sera pas décrite. Clifton et coll. (2006)<sup>(19)</sup> présentent des différences cliniquement significatives mais les faibles nombres dans chaque sous-groupe exposé aux CSI (9, 14 et 18 grossesses) sont nettement insuffisants pour permettre une quelconque conclusion. Parmi les études avec des tailles d'échantillon plus importantes, Bakhireva et coll. (2005)<sup>(18)</sup> avec 438 femmes exposées aux CSI ont montré des prévalences de PAG de 6,2% pour les femmes exposées au CSI et de 3,9% aux femmes exposées aux SABA uniquement, une différence cliniquement significative. Les auteurs présentent également un modèle ajusté avec un OR = 2,02 (IC95%: 0,53-7,68) qui est cliniquement significatif. Bracken et coll. (2003)<sup>(7)</sup> avec 136 femmes exposées aux CSI ont démontré des prévalences de PAG plus élevées pour les non-exposées aux CSI (7,7%) que pour les exposées (5,9%). Dans l'étude de Schatz et coll. (2004)<sup>(24)</sup>, la plus intéressante tant par sa taille que par son groupe contrôle de femmes asthmatiques non-exposées aux CSI, les prévalences sont identiques: 7,1% chez les femmes exposées et non-exposées aux CSI. L'ensemble des études incluait un groupe contrôle de femmes asthmatiques à l'exception de l'étude de Bracken et coll. (2003)<sup>(7)</sup>, avec un groupe contrôle de femmes asthmatiques et non-

asthmatiques. Un modèle ajusté pour de possibles confondants a été présenté dans les études de Bracken et coll. (2003)<sup>(7)</sup> (OR=1,00, IC95%: 0,99-1,01, pour une exposition aux CSI calculée en nombre moyen de doses par mois) et Bakhireva et coll. (2005)<sup>(18)</sup> (OR = 2,02, IC95%: 0,53-7,68). Les estimés ajustés comparés aux estimés non ajustés montrent une augmentation de l'effet délétère dans Bakhireva et coll. (2005)<sup>(18)</sup> et un effet neutre dans Bracken et coll. (2003)<sup>(7)</sup>.

#### **2.3.1.4 Effet de la dose de corticostéroïdes inhalés prise durant la grossesse sur les issues périnatales**

L'effet de la dose de CSI prise durant la grossesse sur le risque de PAG a été évalué dans les études de Namazy et coll. (2004)<sup>(23)</sup> et Bakhireva et coll. (2005)<sup>(18)</sup>. Aucune étude n'a évalué l'effet de la dose de CSI prise durant la grossesse et le risque de FPN et de prématurité, bien que Namazy et coll. (2004)<sup>(23)</sup> et Bakhireva et coll. (2005)<sup>(18)</sup> aient présenté des données sur le poids moyen à la naissance.

Namazy et coll. (2004)<sup>(23)</sup> ont montré une tendance ( $p = 0,072$ , pour association linéaire, Mantel-Haenszel  $\chi^2$ ) à une augmentation de la prévalence de PAG par quartile de dose de CSI en (équivalent béclométhasone): quartile 1 (<192 ug): 5,1%; quartile 2 (193-352 ug): 4,0%; quartile 3 (353-600 ug): 9,2%; quartile 4 (> 600 ug): 10,3%. Dans une analyse multivariée, ajustée pour l'âge et la parité, aucune association significative n'a été démontrée entre le PAG et une haute (dose plus importante que la médiane) dose de CSI lorsque comparée à une faible dose (dose plus faible que la médiane) de CSI. Bakhireva et coll. (2005)<sup>(18)</sup> mentionnent qu'aucune différence significative ( $p > 0,05$ ) n'a été observée dans la prévalence de PAG pour l'analyse par quartile de dose d'ICS. Les deux études n'ont pas la puissance nécessaire pour bien évaluer les différences entre les différents CSI.

#### **2.3.1.5 Comparaisons de l'impact des différents corticostéroïdes inhalés pris durant la grossesse sur les issues périnatales**

Le risque de PAG a été comparé pour cinq différents CSI pris durant la grossesse dans l'étude de Namazy et coll. (2004)<sup>(23)</sup>. La prévalence de PAG la plus faible était de 4,9% pour le triamcinolone et la plus importante de 9,3% pour le budésonide. La comparaison globale de la prévalence de PAG pour les cinq CSI était non-significative ( $p > 0,05$ ). Ces différences de 4,4% pourraient être jugées cliniquement significatives. Le nombre de femmes exposées

dans chaque groupe était variable, étant de 201 pour la béclométhasone et de 25 pour le flunisolide, démontrant le manque de puissance pour des comparaisons entre les molécules.

Bakhireva et coll. (2005)<sup>(18)</sup> ont rapporté des prévalences variables de PAG pour les femmes exposées à la béclométhasone (7,5%, n=131), budésonide (1,4%, n=96) et fluticasone (7,0%, n=233), des prévalences qui peuvent être comparées à celles observées chez des contrôles non-asthmatiques (5,0%) et des femmes asthmatiques exposées aux SABA exclusivement (3,9%) (p = 0,298). En ne tenant pas compte de la valeur inattendue de 1,4% pour le budésonide les comparaisons sont à la limite de la signification clinique alors que le nombre de femmes exposées est faible.

### **2.3.1.6 Sommaire des études évaluant l'impact des corticostéroïdes inhalés pris durant la grossesse sur les issues périnatales**

Aucune différence statistiquement significative n'a été rapportée dans la prévalence de FPN, prématurité ou PAG entre les groupes exposés aux CSI et les groupes contrôles dans l'ensemble des études retenues. Des différences pouvant être jugées cliniquement significatives ont été observées pour la prématurité dans Dombrowski et coll. (randomisée, 2004)<sup>(20)</sup> (béclométhasone: 20,6%, théophylline: 16,3%) et pour le PAG dans Bakhireva et coll. (2005)<sup>(18)</sup>, OR = 2,02 (IC95%: 0,53-7,68). Dans quatre des neuf études moins de 100 femmes étaient exposées aux CSI, limitant la puissance de ces études. Les tailles d'échantillon étaient comprises entre 9 et 722 pour les groupes exposés aux CSI et 20 et 2065 pour les groupes non-exposés aux CSI.

Parmi les neuf études, une étude est de devis randomisé, les huit autres étant des cohortes prospectives. L'étude randomisée comportait 194 et 191 femmes dans les groupes béclométhasone et théophylline respectivement. Malgré la randomisation, ce nombre peu important peut produire des différences dans certains confondants comme le tabagisme présent chez 22,5% et 11,9% des femmes des groupes béclométhasone et théophylline, respectivement. Dans la composition du groupe contrôle, cinq des neuf études ont inclus des femmes asthmatiques non-exposées aux CSI alors que trois études ont inclus des femmes non asthmatiques ou asthmatiques non-exposées aux CSI. Dans l'une des études, tous les sujets étaient exposés aux CSI, les analyses se concentrant sur l'effet des doses et de

différents CSI. Un ajustement pour des confondants potentiels était fait dans deux études seulement.

L'impact de la dose de CSI sur le risque de PAG a été étudié dans deux études seulement, l'une montrant une tendance à une augmentation de la prévalence de PAG par quartile de dose de CSI alors que l'autre rapporte une absence de différence statistiquement significative. Les issues de FPN ou prématurité n'ont pas été analysées en fonction de la dose de CSI.

La prévalence de PAG en fonction de différents CSI a été évaluée dans deux études qui ont montré une absence de différence. Les issues de FPN ou prématurité n'ont pas été analysées en fonction du type de CSI.

Pour conclure, l'étude de Schatz et coll. (2004)<sup>(24)</sup> se démarque positivement des autres études par sa taille (n=722 exposées aux CSI) et par le groupe contrôle de femmes asthmatiques. Les prévalences observées pour les femmes exposées comparées aux femmes non-exposées aux CSI sont pratiquement identiques pour les issues de FPN, prématurité et PAG. Afin de contribuer à l'avancement des connaissances, les prochaines études devraient être de taille suffisante et comporter un groupe contrôle de femmes asthmatiques afin de contrôler pour l'effet de l'asthme sur le FPN, prématurité et PAG. Un avancement significatif serait l'ajout d'une analyse multi-variée tenant compte de multiples confondants. Comme Namazy et coll. (2004)<sup>(23)</sup> ont montré une tendance à une augmentation de la prévalence de PAG par quartile de dose de CSI, il serait intéressant d'explorer à nouveau ce paramètre avec des sous-groupes de taille plus importante. De plus, comme une publication de Murphy et coll. (2007)<sup>(61)</sup> a montré un métabolisme placentaire variable pour différents CSI, il apparaît intéressant de comparer la prévalence de FPN, prématurité et PAG lors de l'exposition à différents CSI.

### **2.3.2 Association entre la prise de Beta<sub>2</sub>-agonistes à longue action durant la grossesse et les issues périnatales**

L'association entre la prise de BALA et les issues périnatales de FPN, prématurité et PAG a été évaluée dans deux études dans lesquelles le groupe exposé aux BALA était de très petite taille.<sup>(7, 19)</sup>

Bracken et coll. (2003)<sup>(7)</sup> ont mené une étude de cohorte prospective dont le recrutement a été fait à partir de 56 cliniques d'obstétrique et quinze cliniques associées à six hôpitaux au Connecticut et au Massachusetts. Les femmes asthmatiques exposées aux BALA (issue de prématurité: n=64; issue de PAG: n=48) ont été comparées aux femmes asthmatiques ou non-asthmatiques non-exposées aux BALA (issue de prématurité: n=2141; issue de PAG: n=2153). Le nombre de femmes exposées varie entre les deux issues puisque l'exposition moyenne durant l'ensemble de la grossesse a été utilisée pour la prématurité alors que l'exposition moyenne durant le troisième trimestre a été retenue pour le PAG. Dans un modèle non ajusté, comparant l'exposition à la non exposition aux BALA, le OR pour la prématurité était de 1,69, IC95%: 0,76-3,77 alors que le OR de PAG était de 1,10, IC95%: 0,39-3,11. Dans un modèle ajusté, comparant la moyenne de doses par mois de BALA, le OR pour la prématurité était de 0,99, IC95%: 0,97-1,02 alors que le OR de PAG était de 1,00, IC95%: 0,99-1,02. Ce modèle était ajusté pour l'âge de la mère, la gravidité, la parité, le statut marital, la race, l'éducation, le poids pré-grossesse, le tabagisme, la consommation de caféine, l'utilisation prénatale de vitamine et les catégories GINA de symptômes d'asthme.

Cette étude est intéressante par son recrutement prospectif qui a permis la mesure de la sévérité et des symptômes d'asthme à partir d'une échelle basée sur les critères de la classification GINA et par l'ajustement pour de multiples confondants dont le tabagisme. Le faible nombre de femmes exposées aux BALA et le groupe contrôle qui inclut des femmes non-asthmatiques sont les principales limites de l'étude. On doit mentionner que les auteurs rapportent que des analyses ont explorées cette dernière limite: « Among patients with an asthma diagnosis and symptoms (n = 778), compared with women without asthma symptoms or medication use (n = 978, Figure 2), the medication and symptom associations observed for preterm delivery and IUGR delivery remained essentially unchanged. », mais il aurait été intéressant de voir les chiffres.

Clifton et coll. (2006)<sup>(19)</sup>, ont évalué la prévalence de PAG dans une cohorte prospective de femmes enceintes, asthmatiques et non-asthmatiques recrutées à l'hôpital John Hunter (Newcastle, Australie). La prévalence de PAG était de 10% dans le groupe de femmes non-asthmatiques (n=20), de 0% pour le budésonide (n=14), de 11% pour le fluticasone (n=18), et de 22% pour le fluticasone combiné au salmétérol (n=9). Aucune analyse statistique

inférentielle n'est présentée. La faible taille de cette étude et l'absence d'un groupe contrôle de femmes asthmatiques non-exposées aux CSI limite son intérêt. On doit mentionner que la publication portait principalement sur l'activité de 11B-hydroxysteroid dehydrogenase-2 (11B-HSD-2), enzyme placentaire responsable du métabolisme des corticostéroïdes sous une forme inactive.

Étant donnée la faible taille échantillonnale et la disponibilité de seulement deux études, la prudence est de mise dans leur interprétation. On se doit de noter la prévalence plus élevée de prématurité (OR = 1,69, IC95%: 0,76-3,77) dans l'étude de Bracken et coll. (2003)<sup>(7)</sup> et la prévalence plus élevée de PAG (budésonide: 0%, fluticasone: 11% et fluticasone/salmétérol: 22%) dans l'étude de Clifton et coll. (2006)<sup>(19)</sup> pour les femmes exposées aux BALA lorsque comparées à des femmes non exposées.

Afin de contribuer à l'avancement des connaissances, comme pour les CSI ci-dessus, les prochaines études devraient être de taille suffisante et comporter un groupe contrôle de femmes asthmatiques afin de contrôler pour l'effet de l'asthme sur le FPN, prématurité et PAG. Comparativement aux CSI, peu d'études sont publiées sur l'utilisation des BALA bien que cette classe de médicament soit utilisée de plus en plus fréquemment (passant de 3,5% des grossesses de notre cohorte en 1999, à 13,4% en 2008) appuyant le besoin pour des données additionnelles sur leur utilisation durant la grossesse. Comme pour les CSI, une analyse multi-variée tenant compte de multiples confondants devrait être incluse. Une comparaison de l'impact de la prise durant la grossesse des différents BALA sur les issues de FPN, prématurité et PAG serait également une nouveauté.

#### **2.4 Facteurs de risque de faible poids à la naissance, prématurité et bébé petit pour l'âge gestationnel**

Une recension des écrits a été réalisée dans le but d'identifier les facteurs de risque connus de FPN, prématurité et PAG afin de tenter de contrôler lors des analyses pour de possibles différences de prévalence dans ces déterminants entre les groupes d'exposition. Parmi les études ayant évalué l'impact de la prise de CSI durant la grossesse sur les issues périnatales de FPN, prématurité et PAG, plusieurs possibles confondants ont été inclus dans les modèles ajustés. Bakhireva et coll. (2005)<sup>(18)</sup> ont inclus l'âge maternel (< 25, 25-34, ≥ 35 ans), le statut socio-économique (Score de Hollingshead, divisé en deux groupes: supérieur ou

inférieur à la moyenne), l'indice de masse corporelle basé sur le poids pré-grossesse (< 24, 24-28, >28 kg/m<sup>2</sup>), le gain de poids durant la grossesse, l'âge gestationnel, la parité, la gravidité, les symptômes d'asthme et les visites non-prévues pour asthme. Bracken et coll. (2003)<sup>(7)</sup> ont ajusté pour l'âge de la mère, la gravidité, la parité, le statut marital, la race, le niveau d'éducation, le poids pré-grossesse, le tabagisme durant le troisième trimestre, la consommation de caféine, l'utilisation de vitamines prénatales et les catégories de symptômes asthme. Schatz et coll. (2004)<sup>(24)</sup> ont inclus la parité, l'âge, le tabagisme, l'ethnie (américaine d'origine africaine), le type assurance (publique / privée), le VEMS moyen gestationnel, et les visites (à l'hôpital, urgence ou cabinet privé) non prévues pour asthme. Les estimés présentés ne proviennent pas des modèles ajustés par contre. Dombrowsky et coll. (cohorte, 2004)<sup>(27)</sup> ont inclus la sévérité de l'asthme, une naissance prématurée antérieure, le tabagisme, la race (américain d'origine africaine ou autre), un avortement spontané ou électif antérieur, le type d'assurance et le niveau d'éducation (minimum de diplôme secondaire ou autre).

D'autres études ayant évalué l'impact de l'asthme, de sa maîtrise ou de sa sévérité sur la prévalence de FPN, prématurité et PAG méritent également d'être consultées pour identifier quels confondants potentiels ont été inclus dans les modèles ajustés. Firoozi et coll. (2010)<sup>(8)</sup> et 2012<sup>(47)</sup> ont ajusté pour l'âge au début de la grossesse (<18, 18-34, >34 ans), le statut de prestataire de la sécurité du revenu dans l'année précédant ou durant la grossesse, le milieu rural ou urbain à l'accouchement, la parité (primipare ou autre), l'éducation maternelle (primaire, secondaire, collégial/universitaire) le revenu familial durant la grossesse (<18 000\$, 18 000-46 000\$, > 46 000\$), le poids à la naissance (< 2,5, 2,5-5 > 5 kg) les grossesses à haut risque, le diabète gestationnel, l'hypertension de grossesse, une visite à un obstétricien/gynécologue durant la grossesse, le nombre de visites prénatales (≤ 5, 6-14, > 14), la prise de poids de la mère durant la grossesse (< 8, 8-16, > 16 kg), l'indice de masses corporelle de la mère (< 18,5, 18,5-24,9, 24,9-29,9, > 29,9) au début de la grossesse, une naissance précédente avec FPN ou prématurité, la diabète mellitus, l'hypertension chronique, la tabagisme maternel et paternel et la consommation d'alcool par la mère durant la grossesse.

D'autres auteurs ont tenu compte de confondants potentiels par appariement. Stenius-Aarniala et coll. 1996<sup>(13)</sup> ont apparié pour l'âge (± 2 ans) et la parité (primipare ou autre);

Schatz et coll. (1995)<sup>(12)</sup> ont apparié pour l'âge ( $\pm$  cinq ans ou  $>$  35 ans), la parité (primipare ou autre), le tabagisme (défini comme  $>$  10 cigarettes/jour durant plus de un mois de grossesse) et l'année ( $\pm$  un an) d'accouchement;

Une première recension des écrits afin d'identifier les déterminants de FPN, prématurité et PAG a été réalisée précédemment par l'équipe de recherche. Elle est disponible dans la thèse de Faranak Firoozi intitulée « Asthma in pregnancy » dans le dépôt Papyrus de l'Université de Montréal. La mise à jour de cette recension des écrits est présentée au tableau 2.4 (page 45). Une fois la recension des écrits présentée au tableau 2.4 (page 45) complétée, la liste des facteurs de risque a été communiquée au Docteur Évelyne Rey, obstétricienne-gynécologue et co-auteur des articles de cette thèse pour révision et identification de facteurs de risque manquants.

Tableau 2.4 Facteurs de risque de FPN, prématurité et PAG (les chiffres entre parenthèses sont les références des articles documentant les associations)

Facteurs de risque	LBW	Préma- turité	PAG	Non- inclus dans BD	Rapporté partielle- ment dans BD <sup>a</sup>	Mesuré dans BD
<b>Caractéristiques maternelles</b>						
Âge de la mère	(62, 63)	(64-67)	(66, 68, 69)			X
Statut socio- économique	(63)	(65)	(70, 71)			X
Milieu urbain ou rural		(72)	(72)			X
Race/ethnicité	(63, 73)	(64, 65, 74)	(64, 75)	X		
Éducation	(63)		(68, 70)	X		
Statut marital	(76)		(68, 70, 77)	X		
Poids de la mère à la naissance	(78, 79)		(80)	X		
Parité –Nullipare –Grande multiparité		(67) (64)	(36, 81) (64, 82) (82)	X <sup>a</sup>		
Intervalle entre les grossesses	(83-86)	(83)	(70, 83, 84)	X <sup>b</sup>		
Avortements antérieurs		(64, 67, 74)	(87)	X <sup>b</sup>		
Naissance prématurée antérieure		(64, 65, 74, 88-90)	(64)	X <sup>b</sup>		
Naissance PAG antérieure			(82)	X <sup>b</sup>		
Mortinaissance antérieure		(64, 67, 89)	(67)	X <sup>b</sup>		

Facteurs de risque	LBW	Pré- maturité	PAG	Non- inclus dans BD	Rapporté partielle- ment dans BD <sup>a</sup>	Mesuré dans BD
Syndrome de mort subite du nourrisson antérieur		(91)	(91)	X <sup>b</sup>		
Court col utérin, chirurgie du col de l'utérus, malformation utérine		(64, 74, 92)				X
Procréation assistée	(74, 93-95)	(74, 94-96)	(74, 94)	X <sup>b</sup>		
<b>Conditions chroniques de la mère</b>						
Maladie vasculaire du collagène			(82)			X
Hémoglobinopathie						X
Hypertension		(72)	(72, 82)			X
Diabète		(72)	(82, 97)			X
Fibrose kystique du pancréas	(98)	(97-99)				X
Cardiopathie congénitale cyanogène	(100)	(100, 101)	(101, 102)			X
Syndrome antiphospholipide		(103)	(104)			X
<b>Conditions liées à la grossesse</b>						
Gain de poids durant la grossesse		(105)	(68, 70)	X		
Poids pré-grossesse		(64, 65)	(64)	X		
Indice de masse corporelle	(106)	(80)	(69, 70, 77)	X		
Taille			(64, 68)	X		
Prise d'agents anti-néoplasiques			(82)	X		
Tabagisme maternel	(69, 90, 107-110)	(65, 67, 74, 75, 111, 112)	(70, 77, 108, 111)		X	
Exposition à la fumée de tabac ambiante	(113-117)		(64, 113-117)	X		
Consommation d'alcool		(118-121)	(75, 121)		X	
Consommation de drogues illicites		(122-124)			X	
Nutrition maternelle		(64)	(64)	X		
Stress psychosocial maternel		(74, 112, 125-127)		X		
Prise de warfarine			(82)			X
Pré-éclampsie	(62)	(69)	(69, 70, 77, 128)			X
Diabète gestationnel		(129, 130)	(81, 82)			X
Anémie	(131)	(131)				X

Facteurs de risque	LBW	Prématurité	PAG	Non-inclus dans BD	Rapporté partiellement dans BD <sup>a</sup>	Mesuré dans BD
Saignements vaginaux	(62)	(65, 67, 74, 132, 133)	(67, 132, 133)			X
Prise d'anticonvulsivants	(134, 135)	(134-136)	(82, 134, 135)			X
Prise de bêta-bloqueurs			(137)			X
Hémorragie fœto-maternelle	(63)	(65, 92)	(69)			X
Infections de la mère	(138, 139)	(140, 141)				X
– Bactériurie asymptomatique	(142)	(142)				X
– Vaginose bactérienne		(65, 74, 143)				X
– Infection du tractus génital		(74, 143)				X
– Toxoplasmose			(82)			X
– Rubéole			(82)			X
– Cytomégalovirus			(82)			X
– Virus herpès			(82)			X
– Trypanosomiasis			(82)			X
Conditions placentaires – Artère ombilicale unique – Insertion vélamenteuse du cordon ombilical – Placenta bilobé – Hémangiome placentaire – Lésions focales, infarctus – Site d'implantation sous-optimal – Placenta praevia	(63)		(82)			X
Abruption placentaire		(74)	(82)			X
Gestation multifoetale	(62)	(74, 132)	(132)			X
VIH/SIDA	(49)	(27)	(82)			X
Malformations congénitales			(82, 144)			X

BD = Base de données; CIM = classification internationale des maladies.

<sup>a</sup> La condition est codée dans la BD mais la prévalence observée dans la BD est plus faible que ce qui est attendu. Selon l'avis des chercheurs, seulement un faible pourcentage des conditions est réellement codé donnant une prévalence plus faible que la réalité.

<sup>b</sup> Cette variable est disponible dans la BD mais l'information est incomplète en raison de la période étudiée.

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

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

### **3.1 Article CSI, BALA et issues périnatales**

#### **3.1.1 Objectif primaire**

Évaluer l'impact de la dose de CSI et de la prise de BALA durant la grossesse sur le risque de FPN, prématurité et PAG chez les femmes asthmatiques.

#### **3.1.2 Objectifs secondaires**

1. Explorer l'impact de la durée de l'exposition aux BALA durant la grossesse sur le risque de FPN, prématurité et PAG chez les femmes asthmatiques.
2. Explorer l'impact du tabagisme, un possible confondant non-mesuré, sur l'association entre la dose de CSI, la prise de BALA durant la grossesse et le risque de FPN, prématurité et PAG chez les femmes asthmatiques.
3. Explorer l'impact de la maîtrise de l'asthme, un confondant mesuré de façon imprécise, sur l'association entre la dose de CSI et de la prise de BALA durant la grossesse et le risque de FPN, prématurité et PAG chez les femmes asthmatiques.

### **3.2 Article des comparaisons inter-CSI et inter-BALA**

#### **3.2.1 Objectif primaire**

Évaluer la prévalence de FPN, prématurité et PAG associée à la prise durant la grossesse du salmétérol comparativement au formotérol et du fluticasone comparativement au budésonide chez les femmes asthmatiques.

### **3.3 Article évaluant le traitement des exacerbations d'asthme**

#### **3.3.1 Objectif primaire**

Comparer l'utilisation, durant et hors grossesse, de CS pour le traitement d'une exacerbation d'asthme en clinique externe hospitalière, à l'urgence ou lors d'une hospitalisation dans un centre de soins académique.

#### **3.3.2 Objectifs secondaires**

Comparer le lieu (clinique externe hospitalière, urgence ou hospitalisation) de prise en charge d'une exacerbation d'asthme durant et hors grossesse dans un centre de soins académique.

## Chapitre 4. Méthodologie

Le chapitre méthodologie comprend trois sections principales. La première section décrit les sources de données et la constitution des cohortes. Dans la seconde section, les expositions, les issues et les variables confondantes sont décrites. La troisième section reprend certaines informations décrites dans les trois manuscrits du chapitre cinq « résultats » en y ajoutant des précisions. Le chapitre conclut avec la description de la méthode utilisée pour assurer la recension des écrits de façon continue et des considérations éthiques.

### 4.1 Sources de données

Les BD administratives de la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ) et de MED-ÉCHO ont été utilisées pour constituer la cohorte de femmes asthmatiques. Ces BD ont été utilisées précédemment par l'équipe de recherche de Lucie Blais pour de nombreuses études dans le domaine de l'asthme.<sup>(8, 17, 47, 145-156)</sup> Ces BD aussi ont été utilisées fréquemment par d'autres équipes de chercheurs dans des domaines variés tels que l'adhérence aux antihypertenseurs<sup>(157)</sup>, le traitement des maladies pulmonaires obstructives chroniques<sup>(158)</sup>, et le risque d'hémorragie cérébrale chez les patients atteints du virus d'immunodéficience humaine (VIH).<sup>(159)</sup>

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

La RAMQ est responsable de la gestion de l'assurance maladie de 7,7 millions de québécois dont 3,5 millions sont également inscrits au régime public d'assurance médicaments.<sup>(160)</sup> L'énoncé de mission de la RAMQ (relevant du ministre de la santé et des services sociaux) est le suivant: « La régie administre les régimes publics d'assurance maladie et médicaments: elle informe la population, gère l'admissibilité des personnes, rémunère les professionnels de la santé et assure une circulation sécuritaire de l'information. »<sup>(160)</sup> Depuis 1997 tous les québécois ne possédant pas d'assurance médicaments privée doivent s'inscrire au régime public d'assurance médicaments. Au 31 mars 2013, un peu plus de 1 801 000 adhérents (québécois ne bénéficiant pas d'assurance médicaments privée), environ 479 000 prestataires d'une aide financière de dernier recours et 1 165 00 personnes de 65 ans ou plus étaient inscrites au régime public d'assurance médicaments.<sup>(160)</sup>

Les données de la RAMQ utilisées dans le présent projet de recherche sont structurées en quatre fichiers: 1) le fichier d'information des personnes assurées; 2) les périodes

d'admissibilité au régime public d'assurance médicaments du Québec; 3) Les services pharmaceutiques; et 4) les services médicaux rémunérés à l'acte.<sup>(161)</sup>

Le fichier d'information des personnes assurées contient l'information sur le numéro d'assurance maladie (NAM) (un identifiant unique, non fourni aux chercheurs qui reçoivent plutôt le numéro banalisé de l'individu), le lieu de résidence (code postal à trois positions), le genre, la date de naissance ainsi que la date de décès (si applicable). Le fichier d'admissibilité au régime d'assurance médicaments comprend, entre autres: le NAM, le code de plan et de programme médicament ainsi que le mois et l'année de début et de fin de l'admissibilité. Le fichier des services pharmaceutiques comprend le NAM, le code de plan et de programme médicament, la date du service, le numéro d'identification du médicament (ou « drug identification number » DIN), la classification de « l'American Hospital Formulary Service » (AHFS), le code de dénomination commune, le code de forme, le code de teneur, la durée de traitement, la quantité de médicament, ainsi que le numéro banalisé, la classe et la spécialité du professionnel prescripteur. Le fichier des services médicaux contient, entre autres, le NAM, la classe et la spécialité du professionnel qui a rendu le service médical, le code d'acte, la date de service, le code diagnostic (codes de la neuvième révision de la classification internationale des maladies (CIM-9)), le type d'établissement et un numéro banalisé d'établissement dans lequel l'acte a été effectué.

Les diagnostics d'asthme codés dans la BD sur les services médicaux de la RAMQ ont été jugés valides par une comparaison avec les diagnostics codés dans des dossiers médicaux « gold standard » pour les mêmes patients.<sup>(162)</sup> En utilisant une définition d'asthme basée sur la présence d'au moins un diagnostic d'asthme dans la BD de la RAMQ pour une période d'un an, la valeur prédictive positive (VPP) et la valeur prédictive négative (VPN) étaient de 0,75 and 0,96 pour les pneumologues et de 0,67 et 0,99 pour les médecins de famille pour les patients de 16 à 44 ans. La valeur de VPP augmentait à 0,78 pour les médecins de famille lorsque la définition d'asthme était basée sur la présence d'au moins deux diagnostics d'asthme dans la BD de la RAMQ pour une période de deux ans. De plus, les données sur les médicaments de la RAMQ ont été jugées valides et exhaustives.<sup>(163)</sup>

#### 4.1.2 MED-ÉCHO

La BD MED-ÉCHO contient les données relatives aux séjours hospitaliers dans les centres hospitaliers québécois de soins généraux et spécialisés.<sup>(164)</sup> Ces données concernent les soins de courte durée et les chirurgies d'un jour. Les diagnostics sont codés dans MED-ÉCHO par des archivistes médicaux. Contrairement à la BD de la RAMQ, MED-ÉCHO n'est pas une BD de facturation. Les données sont structurées en cinq fichiers, dont les trois suivants ont été utilisés pour le présent programme de recherche: séjours hospitaliers, diagnostics, et interventions.<sup>(164)</sup> Le fichier des séjours hospitaliers comprend, entre autres: le NAM, le numéro séquentiel banalisé du séjour hospitalier, le numéro banalisé de l'établissement, les dates d'admission et de départ, la date d'arrivée à l'urgence, et pour les visites d'accouchement, le poids à la naissance et la durée de gestation. Le fichier diagnostic contient, entre autres: le NAM, le numéro séquentiel banalisé du séjour hospitalier, le type de diagnostic (admission, décès, principal, secondaire), le numéro séquentiel du système de classification (permettant de différencier entre les codes CIM-9 et CIM-10), le code de diagnostic médical clinique et le code de caractéristique du diagnostic (complication, infection, précision). Le fichier des interventions comprend, entre autres: le NAM, le numéro séquentiel banalisé du séjour hospitalier, la date de l'intervention, le numéro séquentiel du système de classification (permettant de distinguer le système de codification de l'intervention) et le code d'intervention santé (code de l'intervention pratiquée). Les données de MED-ÉCHO sont depuis le premier avril 2006 codées en CIM-10-CA (CA pour version canadienne) pour les diagnostics et en classification canadienne des interventions en santé (CCI) pour les interventions.<sup>(164)</sup> La validité des diagnostics enregistrés dans MED-ÉCHO a été démontrée.<sup>(165, 166)</sup>

Une validation d'algorithmes pour déterminer la durée de gestation, la date des dernières menstruations, la date d'accouchement, et le poids du bébé à l'accouchement a également été réalisée.<sup>(167)</sup> Les algorithmes ont été développés en comparant les données extraites des BD de la RAMQ, de MED-ECHO et de l'institut de la statistique du Québec aux données tirées de dossiers médicaux « gold standard ». Les valeurs des coefficients de corrélation de Pearson étaient de 0,972 pour la durée de gestation, de 0,999 pour la date des dernière menstruations, de 0,999 pour la date d'accouchement et de 0,891 pour le poids du bébé à l'accouchement.<sup>(167)</sup>

#### **4.1.3 Données du dossier médical du Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke**

Dans l'article évaluant le traitement des exacerbations d'asthme, les données provenant du dossier médical du Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CHUS) ont été utilisées pour l'analyse du traitement des exacerbations d'un échantillon de femmes asthmatiques. Le CHUS utilise le dossier clinique informatisé (DCI) de la compagnie QuadraMed (Reston, Virginie, États-Unis). Durant la visite médicale d'un patient, les données cliniques sont présentes sous deux formes: 1) informatisée (format numériques ou format texte standardisé) dans le DCI; 2) dossier patient traditionnel en format papier. Au congé du patient, l'ensemble des informations est conservée dans le DCI suite à la numérisation des données du dossier papier. Le DCI regroupe donc l'information sous deux formes: des données informatisées et des données numérisées. Pour ce projet, les données du CHUS ont été extraites à l'aide de l'entrepôt de données CIRESSS (Centre informatisé de recherche évaluative en services et soins de santé) pour les données informatisées (dates de début et de fin de visites) et à l'aide d'une revue de dossiers avec entrée des données dans Microsoft Excel pour les données numérisées (médicaments, et tests de fonction pulmonaire).

#### **4.2 Constitution des cohortes**

Les cohortes des articles CSI, BALA et issues périnatales et des comparaisons inter-CSI et inter-BALA ont été constituées en liant les données de la RAMQ et de MED-ÉCHO. Les données de la RAMQ et de MED-ÉCHO ont été fournies par IRIS-Québec à l'équipe de recherche dans le cadre d'un projet de validation de l'infrastructure d'IRIS-Québec. Cette cohorte se distingue des cohortes publiées<sup>(8, 17, 47, 145-156)</sup> précédemment par l'équipe de recherche puisque qu'elle inclut également des femmes ayant accouché au Québec de 2002 à 2008. Afin d'évaluer la durée de la grossesse, les dates de début et de fin de grossesse ont été calculées à l'aide d'algorithmes préalablement validés.<sup>(167)</sup> La date d'accouchement a été calculée à partir de la date du dernier code diagnostic d'accouchement dans la BD de la RAMQ (si la date est incluse dans l'hospitalisation de l'accouchement à MED-ÉCHO) et s'il y a moins de 16 jours d'écart entre cette date et la date de naissance du bébé (RAMQ ou MED-ÉCHO). Si ces conditions ne sont pas remplies, la date d'accouchement a été définie comme la date de naissance du bébé ou la date médiane de l'hospitalisation d'accouchement. La durée de gestation a été extraite du dossier MED-ÉCHO de la mère ou si non disponible du dossier MED-ÉCHO du bébé, dans cet ordre de priorité. La date des

dernières menstruations (début de grossesse) a été calculée par la soustraction entre la date d'accouchement et la durée de gestation telle qu'inscrite dans MED-ECHO.

La cohorte de l'article évaluant le traitement des exacerbations d'asthme a été constituée en liant les données de la RAMQ, de MED-ÉCHO et du dossier médical du Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CHUS). L'unité d'analyse est l'exacerbation, composée d'une ou de plusieurs visites médicales au CHUS, espacées de quatorze jours ou moins pour les visites consécutives. Ainsi, par exemple, une seule exacerbation sera comptabilisée pour une femme séjournant à l'urgence les jours 1 et 2 pour exacerbation d'asthme, ayant son congé au jour 2 mais de retour à l'urgence et hospitalisée pour exacerbation d'asthme du jour 6 au jour 8. Une seule exacerbation sera également comptabilisée pour une femme se présentant à l'urgence pour exacerbation d'asthme et ayant son congé la journée même.

#### **4.2.1 Article CSI, BALA et issues périnatales**

La cohorte a été constituée à partir des critères d'inclusion suivants:

1. accouchement (codes de MED-ÉCHO) de singleton (naissance vivante ou mortinaissance) survenant entre le 1 novembre 1998 et le 31 décembre 2008;
2. mère âgée de  $\leq 45$  ans à l'accouchement;
3. diagnostic d'asthme (RAMQ ou MED-ÉCHO; codes CIM-9: 493, à l'exception de 493.2; CIM-10: J45) dans l'année précédant ou durant la grossesse;
4. ordonnance servie (RAMQ) pour un médicament d'asthme (voir la liste ci-dessous) dans l'année précédant ou durant la grossesse;
5. couverture par le régime public d'assurance médicaments de la RAMQ dans l'année précédant et durant la grossesse.

Les codes CIM-9 d'accouchement retenus pour la sélection sont: V270, V271, V272, V273, V274, V275, V276, V277, V279, 650, 660, 661, 662, 663, 664, 665, 666, 667, 668, 669, V30, V31, V32, V33, V34, V35, V36, V37, V39, 6564. Les codes CIM-10 équivalents ont également été utilisés pour l'extraction de données à la RAMQ sans que la liste complète ne soit transmise à l'équipe de recherche par IRIS-Québec.

Les médicaments d'asthme retenus pour la sélection des sujets asthmatiques sont: les CSI (fluticasone, budésonide, béclo méthasone, ciclésone, mométasone, triamcinolone,

flunisolide), les BALA (salmétérol, formotérol), les antagonistes des récepteurs des leucotriènes (montelukast, zafirlukast), les BACA (salbutamol, terbutaline, fénotérol, isoprotérol, orciprénaline, pirbutérol, procatérol), le cromoglycate sodique, le nédocromil, la théophylline, l'oxtriphylline, l'omazilumab, l'aminophylline, l'épinéphrine, et le kétotifène.

Les grossesses rencontrant les critères d'exclusion suivants n'ont pas été retenues pour l'analyse:

1. grossesses avec prescription servie (RAMQ) durant la grossesse de théophylline, cromoglycate sodique, nédocromil sodique ou kétotifène en raison du faible nombre (45) de grossesses exposées.
2. grossesses (20) avec prescription de LABA servie (RAMQ) durant la grossesse sans prescription de CSI servie durant la grossesse afin de mieux refléter le traitement de l'asthme recommandé par les lignes directrices.
3. grossesses de femmes avec plus de deux grossesses: seules les deux grossesses les plus récentes ont été conservées puisque le modèle de régression par generalized estimating equations (GEE) ne convergeait pas en raison du faible nombre de femmes ayant trois grossesses ou plus dans la cohorte;

La cohorte finale est composée de 6199 femmes ayant eu 7376 grossesses. 1177 femmes ont contribué deux grossesses à la cohorte.

#### **4.2.2 Article des comparaisons inter-CSI et inter-BALA**

L'article des comparaisons inter-CSI et inter-BALA contient deux sous-cohortes (CSI et BALA), constituées à partir de la cohorte de l'article CSI, BALA et issues périnatales. Les critères d'inclusion / exclusion de la cohorte de l'article CSI, BALA et issues périnatales sont tous appliqués à la cohorte de l'article des comparaisons inter-CSI et inter-BALA. Des critères de sélection additionnels s'appliquaient également à chacune des sous-cohortes.

Pour la sous-cohorte CSI, pour chacune des grossesses, une ou plusieurs ordonnances de CSI devait avoir été servie en pharmacie communautaire mais pour un seul CSI parmi le budésonide ou le fluticasone. Un maximum de deux grossesses (les plus récentes) par femme a été retenu pour l'analyse. Parmi les 4198 grossesses durant lesquelles les femmes ont été exposées à au moins un CSI, 285 grossesses exposées à plus d'un CSI et 115

grossesses exposées à un CSI autre que le fluticasone ou le budésonide ont été exclues. L'analyse finale porte sur 3190 grossesses de femmes exposées au fluticasone et 608 grossesses de femmes exposées au budésonide.

Pour la sous-cohorte LABA, pour chacune des grossesses, une ou plusieurs ordonnances de LABA devait avoir été servie en pharmacie communautaire mais pour un seul LABA parmi le salmétérol ou le formotérol. De plus, pour chaque femme, seule la grossesse la plus récente a été retenue à l'analyse puisque le modèle de régression par GEE ne convergeait pas en raison du faible nombre de femmes avec plus d'une grossesse. Parmi les 650 grossesses durant lesquelles les femmes ont été exposées à au moins un BALA, 97 grossesses ont été exclues puisque la femme avait eu plus d'une grossesse durant la période étudiée. Six grossesses avec exposition à plus d'un BALA ont également été exclues. L'analyse finale porte sur 385 grossesses de femmes exposées au salmétérol et 162 grossesses de femmes exposées au formotérol.

#### **4.2.3 Article évaluant le traitement des exacerbations d'asthme**

La cohorte de l'article évaluant le traitement des exacerbations d'asthme est constituée à partir de la cohorte de l'article CSI, BALA et issues périnatales. Les données du CHUS ont été fournies initialement à l'équipe de recherche par IRIS-Québec. Une première analyse de ces données a par contre montré qu'elles étaient incomplètes. Afin d'obtenir les données du CHUS, Le NAM des femmes ayant eu une grossesse incluse dans la cohorte de l'article CSI, BALA et issues périnatales a été transmis par la RAMQ au service des archives du CHUS. Le NAM était jumelé à l'identifiant brouillé utilisé par l'équipe de recherche. Pour les NAM transmis, le service des archives du CHUS a dressé la liste des femmes ayant eu une visite au CHUS dans l'année précédant ou durant la grossesse. Le lien entre les données de la cohorte de l'article CSI, BALA et issues périnatales et les données du CHUS a été réalisé pour la première fois par l'équipe de recherche dans le cadre de ce projet.

Les visites médicales ainsi identifiées ont été revues par deux étudiants au baccalauréat en pharmacologie de l'Université de Sherbrooke (UdeS) afin de déterminer si une exacerbation d'asthme était présente lors de chacune des visites. Comme l'issue principale de l'article évaluant le traitement des exacerbations d'asthme est la prise de CS pour le traitement des exacerbations d'asthme survenant lors d'une visite médicale au CHUS, l'exacerbation ne

pouvait être identifiée par la prise de CS. Lors de la revue des visites médicales à partir du dossier médical du CHUS, les étudiants devaient rechercher l'un des termes suivants: bronchospasme, exacerbation d'asthme, crise d'asthme, status asthmaticus, ou asthme décompensé pour attester de la présence d'une exacerbation. Les visites médicales ont été revues de façon indépendante par chacun des deux étudiants qui ont classé les visites médicales selon qu'il y avait eu ou non une exacerbation. Les cas discordants ont été résolus par discussion de deux des auteurs de l'article (MFB et BC). Les visites médicales avec présence d'exacerbation dans l'année précédant ou durant la grossesse ont été retenues pour l'analyse.

Cette cohorte est considérablement plus petite que la cohorte de l'article CSI, BALA et issues périnatales puisqu'elle est limitée aux visites avec exacerbation au CHUS pour une période de temps se limitant à l'année précédant ou durant la grossesse. La cohorte finale est composée de 39 femmes ayant eu 40 exacerbations durant la grossesse et 39 exacerbations hors grossesse. Parmi les 39 femmes, huit ont eu des exacerbations durant et hors grossesse.

### **4.3 Définition des expositions**

#### **4.3.1 Corticostéroïdes inhalés**

L'exposition aux CSI a été calculée à partir des données de la RAMQ pour les médicaments servis en pharmacie communautaire. Comme les doses de CSI utilisées en clinique sont variables, une dose quotidienne moyenne de CSI a été calculée à partir d'un algorithme développé précédemment par l'équipe de recherche.<sup>(17)</sup> Dans cet algorithme, le calcul de la dose quotidienne moyenne tient compte du médicament, de la forme, de la quantité servie et de la fréquence de renouvellement. Les doses calculées sont donc un estimé des doses réellement prises par les femmes asthmatiques. Cette dose quotidienne moyenne a été calculée pour la période de la grossesse et pour l'année précédant la grossesse. La dose quotidienne moyenne de CSI est présentée en équivalent fluticasone à partir des doses équivalentes de CSI mentionnées dans les lignes directrices canadiennes pour le traitement de l'asthme.<sup>(31)</sup> Les équivalences sont de 1 ug de bécloéthasone chlorofluorocarbone (CFC) pour 0,5 ug de bécloéthasone hydrofluoroalkane, 0,5 ug de fluticasone propionate et 0,8 ug de budésonide.

Pour l'article CSI, BALA et issues périnatales, des catégories de doses de CSI, adaptées à partir des lignes directrices canadiennes, ont été établies par discussion entre les auteurs.<sup>(31)</sup> La catégorie de dose la plus faible ( $\leq 250$  ug) des lignes directrices a été scindée en trois ( $>0 - 62,5$  ug,  $> 62,5 - 125$  ug;  $> 125 - 250$  ug) en raison du nombre important de grossesses incluses dans cette catégorie. Les autres catégories sont les doses moyennes ( $> 250 - 500$  ug) et élevées ( $> 500$  ug).

Pour l'article des comparaisons inter-CSI et inter-BALA les expositions comparées sont la prise ou non de l'un de deux CSI: le budésonide et le fluticasone. Les doses de CSI (en équivalent fluticasone) ont été catégorisées comme variable d'ajustement. Les catégories reprennent les doses des lignes directrices canadiennes sans modifications soit doses faibles ( $< 250$  ug), moyennes (251- 500) et élevées ( $> 500$  ug) en équivalent fluticasone.<sup>(31)</sup>

#### **4.3.2 Beta<sub>2</sub>-agonistes à longue action**

Pour l'article CSI, BALA et issues périnatales, l'exposition aux BALA a été calculée à partir des données de la RAMQ pour les médicaments servis en pharmacie communautaire. Contrairement aux CSI les doses de BALA varient peu en clinique. Le nombre de grossesses exposées aux BALA est aussi plus faible que le nombre de grossesses exposées aux CSI, limitant les possibilités d'analyse en fonction de la dose. Pour ces deux raisons, les BALA ont été catégorisés en aucun ou au moins un service en pharmacie communautaire durant la grossesse dans l'analyse principale de l'article CSI, BALA et issues périnatales. Toujours pour l'article CSI, BALA et issues périnatales, afin d'évaluer l'impact de la durée d'exposition aux BALA sur les issues étudiées, une analyse secondaire a été réalisée à partir des BALA catégorisés en: 1) servis uniquement durant l'un des trois trimestres; 2) deux des trois trimestres; ou 3) les trois trimestres de la grossesse.

Pour l'article des comparaisons inter-CSI et inter-BALA les expositions comparées sont la prise ou non de l'un de deux BALA: le formotérol ou le salmétérol.

#### **4.3.3 Exacerbation survenant durant ou hors grossesse**

Dans l'article évaluant le traitement des exacerbations d'asthme l'exposition correspond à la survenue d'une exacerbation d'asthme durant ou hors grossesse.

## **4.4 Définition des issues**

### **4.4.1 Articles CSI, BALA et issues périnatales et comparaisons inter-CSI et inter-BALA: faible poids à la naissance, prématurité et bébé petit pour l'âge gestationnel**

Le FPN, prématurité et PAG sont évaluées dans l'article CSI, BALA et issues périnatales et l'article des comparaisons inter-CSI et inter-BALA. Le faible poids à la naissance est défini comme un poids à la naissance inférieur à 2500 g. La prématurité est définie comme une naissance avant la 37<sup>ième</sup> semaine de gestation et le bébé petit pour l'âge gestationnel comme un poids à la naissance inférieur au dixième percentile pour l'âge gestationnel et le genre selon les standards canadiens.<sup>(82, 168)</sup>

Vilain et coll. (2008) ont démontré la validité du poids à la naissance et de l'âge gestationnel dans les BD administratives du Québec par la comparaison avec les données extraites de dossiers médicaux (gold standard).<sup>(167)</sup> La détermination de l'âge gestationnel est décrit à la section 4.2 ci-dessus. Le coefficient de corrélation de Pearson comparant l'âge gestationnel calculé par l'algorithme aux données extraites du dossier médical (gold standard) est de 0,972 (IC 95% : 0,968-0,976). Lors de divergences dans le poids à la naissance entre les diverses BD, la priorité a été accordée au poids documenté dans le dossier MED-ÉCHO de la mère puis au poids documenté dans le dossier MED-ÉCHO du bébé. Le coefficient de corrélation de Pearson comparant le poids à la naissance calculé par l'algorithme aux données extraites du dossier médical (gold standard) est de 0,891 (IC 95% : 0,874 - 0,906).

### **4.4.2 Article évaluant le traitement des exacerbations d'asthme: ordonnance de corticostéroïdes systémiques**

L'exposition aux CS, évaluée pour chaque épisode d'exacerbation, est l'issue principale de l'article évaluant le traitement des exacerbations d'asthme. Durant la visite médicale au CHUS, une femme était jugée exposée aux CS si l'administration de méthylprednisolone, de prednisone ou de dexaméthasone était documentée dans les feuilles d'administration de l'infirmière. Suite à la visite médicale au CHUS, une femme était considérée exposée aux CS en externe si une ordonnance de prednisone ou de dexaméthasone était servie en pharmacie communautaire dans les 14 jours suivant la fin de la visite médicale. Comme

aucune ordonnance de dexaméthasone n'a été documentée au CHUS ou à la pharmacie communautaire, seule la prednisone sera mentionnée pour la suite de cette thèse.

## 4.5 Variables potentiellement confondantes

### 4.5.1 Facteurs de risque des issues périnatales

La recension des écrits pour identifier les facteurs de risque de FPN, prématurité et PAG est décrite à la section 2.4. Deux raisons pour la non-inclusion dans les modèles multi-variés de facteurs de risque reconnus de FPN, prématurité et PAG sont mentionnées au tableau 2.4 (page 45): la non-inclusion du facteur de risque dans les BD utilisées (par exemple: statut marital, ethnicité) ou le fait que le facteur de risque ne soit rapportée que partiellement (par exemple: tabagisme maternel et consommation de drogues illicites) dans les BD. Afin d'établir qu'un facteur de risque était rapporté partiellement, la prévalence du facteur de risque dans le BD a été établie et un jugement des chercheurs a été porté sur la prévalence observée dans la BD comparée à la prévalence attendue dans la population.

De plus, parmi les facteurs de risque identifiés, certains n'ont pas été inclus dans des modèles de régression puisque leur prévalence dans la cohorte était trop faible (moins de cinq grossesses dans l'une des cellules d'un tableau 2 X 2 croisant le facteur de risque et l'issue. Les facteurs de risque non inclus dans les modèles de l'article CSI, BALA et issues périnatales sont présentés au tableau 4.5.1.1 (page 60) alors que les facteurs de risque non inclus dans les modèles de l'article des comparaisons inter-CSI et inter-BALA sont présentés aux tableaux 4.5.1.2 (page 61) et 4.5.1.3. (page 61).

Tableau 4.5.1.1 Variables confondantes non-incluses dans les modèles de l'article CSI, BALA et issues périnatales

<b>Variabes</b>	<b>FPN</b>	<b>Prématurité</b>	<b>PAG</b>
Cardiopathie congénitale cyanotique	non-inclus		non-inclus
Hémoglobinopathie	non-inclus	non-inclus	non-inclus
Hémorragie fœto-maternelle			non-inclus
Maladie vasculaire du collagène	non-inclus	non-inclus	non-inclus
Warfarine	non-inclus	non-inclus	non-inclus

Tableau 4.5.1.2 Variables confondantes non-incluses dans les modèles de la sous-cohorte CSI de l'article des comparaisons inter-CSI et inter-BALA

<b>Variables</b>	<b>FPN</b>	<b>Prématurité</b>	<b>PAG</b>
Bêta-bloqueurs			non-inclus
Cardiopathie congénitale cyanotique		non-inclus	
Fibrose kystique du pancréas	non-inclus	non-inclus	non-inclus
Hémorragie fœto-maternelle	non-inclus	non-inclus	
Syndrome antiphospholipide	non-inclus	non-inclus	non-inclus

Tableau 4.5.1.3 Variables confondantes non-incluses dans les modèles de la sous-cohorte BALA de l'article des comparaisons inter-CSI et inter-BALA

<b>Variables</b>	<b>FPN</b>	<b>Prématurité</b>	<b>PAG</b>
Bêta-bloqueurs	non-inclus		non-inclus
Cardiopathie congénitale cyanotique		non-inclus	
Éclampsie / pré-éclampsie			non-inclus
Fibrose kystique du pancréas	non-inclus	non-inclus	non-inclus
Hémorragie fœto-maternelle	non-inclus	non-inclus	
Pathologies placentaires	non-inclus		non-inclus
Syndrome antiphospholipide	non-inclus	non-inclus	non-inclus

#### 4.5.2 Variables potentiellement confondantes retenues

Les variables potentiellement confondantes incluses dans au moins un modèle de régression de l'un des trois articles sont décrites au tableau 4.5.2 (page 61). La source de données (RAMQ, MED-ÉCHO ou dossier médical CHUS) de la variable est également décrite.

Tableau 4.5.2 Variables confondantes incluses dans au moins un modèle de régression de l'un des trois articles

<b>Variable confondante</b>	<b>RAMQ</b>	<b>MED-ÉCHO</b>	<b>CHUS</b>
<b>Caractéristiques de la mère</b>			
Âge de la mère à l'accouchement / lors de l'exacerbation (< 18; 18-34; >34 ans)	X		
Prestataire de la sécurité du revenu dans l'année précédant ou durant la grossesse <sup>a</sup>	X		

<b>Variable confondante</b>	<b>RAMQ</b>	<b>MED-ÉCHO</b>	<b>CHUS</b>
(oui/non)			
Lieu de résidence dans l'année précédant ou durant la grossesse <sup>a</sup> (rural/urbain)	X		
<b>Pathologies chroniques de la mère</b> (dans l'année précédant ou durant la grossesse) <sup>a</sup>			
Hypertension (oui/non)	X	X	
Diabète (oui/non)	X	X	
Fibrose kystique du pancréas (oui/non)	X	X	
Syndrome antiphospholipide (oui/non)	X	X	
Cardiopathie congénitale cyanotique (oui/non)	X	X	
Désordres utérins (oui/non)	X	X	
<b>Pathologies liées à la grossesse</b> (durant la grossesse)			
Diabète gestationnel (oui/non)	X	X	
Hypertension gestationnelle (oui/non)	X	X	
Éclampsie / pré-éclampsie (oui/non)	X	X	
Anémie (oui/non)	X	X	
Infection de la mère (oui/non)	X	X	
Saignements vaginaux (oui/non)	X	X	
Hémorragie fœto-maternelle (oui/non)	X	X	
Complications placentaires (oui/non)	X	X	
Décollement placentaire (oui/non)	X	X	
Prise de bêta-bloqueurs (oui/non)	X		
<b>Variables liées à l'asthme</b>			
Sévérité de l'asthme dans l'année précédant la grossesse (léger, modéré, sévère) <sup>a,b</sup>	X	X	
Asthme non maîtrisé dans l'année précédant l'exacerbation (oui/non) <sup>a,c</sup>	X	X	
BACA durant la grossesse (0; >0-3; >3 doses par semaine)	X		
Antagonistes des leucotriènes durant la grossesse (oui/non)	X		
Corticostéroïdes oraux durant la grossesse	X		

<b>Variable confondante</b>	<b>RAMQ</b>	<b>MED-ÉCHO</b>	<b>CHUS</b>
(oui/non)			
Corticostéroïdes intranasaux durant la grossesse (oui/non)	X		
Dose quotidienne maximale de BACA administrée durant la visite médicale (0–1200 µg, >1200 µg)			X
Au moins une visite à l'urgence pour asthme durant la grossesse (oui/non)	X	X	
Au moins une hospitalisation pour asthme durant la grossesse (oui/non)	X	X	

<sup>a</sup> pour l'article évaluant le traitement des exacerbations d'asthme, la période évaluée est l'année précédant l'exacerbation.

<sup>b</sup> déterminée à partir d'un algorithme développé précédemment par l'équipe de recherche et qui inclut la dose de CSI, la prise de médicament de contrôle de l'asthme autre que les CSI, les visites à l'urgence et hospitalisation pour asthme, la prise de corticostéroïdes oraux et le nombre de doses de BACA par semaine.<sup>(169)</sup>

<sup>c</sup> déterminé à partir d'un algorithme développé précédemment par l'équipe de recherche et qui inclut les visites à l'urgence et les hospitalisations pour l'asthme, la prise de corticostéroïdes oraux et le nombre de doses de BACA par semaine.<sup>(169)</sup>

Des algorithmes spécifiques ont été développés précédemment par l'équipe de recherche pour évaluer la présence d'hypertension de grossesse, d'hypertension chronique, de diabète gestationnel et de diabète. Ces algorithmes sont basés sur les codes diagnostics et sur la présence de médicaments ciblés en tenant compte du temps de la survenue de ces codes.

L'algorithme évaluant la sévérité de l'asthme a été validé par une comparaison entre les valeurs obtenues avec les algorithmes et les valeurs de spirométrie tirées du dossier médical des patients.<sup>(169)</sup> Les valeurs de VEMS (% de la valeur prédite) différaient de façon significative ( $p < 0,05$  pour toutes les comparaisons) entre les femmes avec un asthme léger (89,8), modéré (74,1) et sévère (61,5). Les valeurs de VEMS différaient également ( $p < 0,001$ ) lorsque l'asthme était jugé maîtrisé (89,5) comparativement à un asthme non-maîtrisé (67,3). La validation a aussi été réalisée par l'application des algorithmes à une cohorte

québécoise comparée à l'application d'algorithmes similaires appliqués à des cohortes d'autres pays.<sup>(169)</sup>

#### **4.5.2.1 Article CSI, BALA et issues périnatales**

Les variables confondantes incluses dans au moins un modèle de régression de l'article CSI, BALA et issues périnatales sont décrites au tableau 4.5.2 (page 61).

#### **4.5.2.2 Article des comparaisons inter-CSI et inter-BALA**

Certaines variables confondantes présentées au tableau 4.5.2 (page 61) ont été regroupées puisque, séparément, leur prévalence dans la cohorte utilisée pour cette analyse était trop faible (moins de cinq cas dans l'une des cellules d'un tableau 2 X 2 croisant le facteur de risque et l'issue). Les variables regroupées sont: l'hypertension de grossesse et l'hypertension chronique; le diabète de grossesse et le diabète; au moins une visite à l'urgence pour l'asthme et au moins une hospitalisation pour l'asthme.

#### **4.5.2.3 Article évaluant le traitement des exacerbations d'asthme**

Certaines variables confondantes présentées au tableau 4.5.2 (page 61) ont été regroupées puisque, séparément, leur prévalence dans la cohorte utilisée pour cette analyse était trop faible (moins de cinq cas dans l'une des cellules d'un tableau 2 X 2 croisant le facteur de risque et l'issue). Les variables regroupées sont: l'hypertension de grossesse et l'hypertension chronique ainsi que le diabète de grossesse et le diabète. Les codes hors grossesse pour le diabète et hypertension comptaient pour la presque totalité des codes.

#### **4.5.3 Ajustement pour le tabagisme**

Le tabagisme est une variable potentiellement confondante fréquemment incluse dans les études évaluant le traitement de l'asthme durant la grossesse.<sup>(6, 24, 37, 145, 170)</sup> Le tabagisme n'est par contre pas une variable disponible dans les BD de la RAMQ ou de MED-ÉCHO.

Selon Hernan et Robins « Confounding is the bias that arises when the treatment and the outcome share a common cause. »<sup>(171)</sup> Le tabagisme maternel (confondant potentiel), est un facteur de risque reconnu (des issues) de FPN<sup>(69, 90, 107-110)</sup>, prématurité<sup>(65, 67, 74, 75, 111, 112)</sup> et PAG<sup>(70, 77, 108, 111)</sup> mesurées dans l'article CSI, BALA et issues périnatales et dans l'article des

comparaisons inter-CSI et inter-BALA et rencontre ainsi une des deux conditions de la définition de confondant.

### **Association entre le tabagisme et le traitement dans l'article CSI, BALA et issues périnatales**

Dans l'article CSI, BALA et issues périnatales, le tabagisme maternel, afin d'être un confondant potentiel pour les CSI (traitement), devrait avoir un impact (être une cause) sur les doses de CSI. De même, le tabagisme maternel, afin d'être un confondant potentiel pour les BALA (traitement), devrait avoir un impact (être une cause) sur la prise de BALA. À partir d'une revue de littérature, Murphy et Gibson (2009), rapportent que les femmes asthmatiques enceintes ne prenant pas de médicaments pour l'asthme présentent une prévalence de tabagisme plus élevée que les femmes asthmatiques enceintes prenant des médicaments pour l'asthme.<sup>(172)</sup> Ils citent les études de Clark et coll. (2007)<sup>(170)</sup> qui ont trouvé des prévalence de tabagisme de 31,2% chez les utilisatrices et de 41,1% chez les non-utilisatrices de médicaments pour asthme; d'Alexander et coll. (1998)<sup>(37)</sup> qui ont mesuré des prévalences de tabagisme de 38,2% pour les patients sans médicaments pour asthme, de 33,9% pour les patients avec BALA seulement et de 27,2% pour les patients avec corticostéroïdes (inhalés ou systémiques); et de Blais et coll. (2007)<sup>(145)</sup> qui ont démontré une différence de 6,5% dans le tabagisme pour les patients avec (48.0%) et sans CSI (54.5%). Nous n'avons trouvé aucune donnée mesurant la prévalence de tabagisme chez les femmes enceintes utilisatrices et non-utilisatrices de BALA dans la littérature.

Ces données montrent que le tabagisme rencontre possiblement la deuxième condition pour être un confondant: être associé à la prise de médicaments pour l'asthme. Ces différences de prévalence nous amènent à formuler l'hypothèse que l'effet de la prise de BALA sur les issues pourrait être plus néfaste que ce qui a été observé en raison de l'absence d'ajustement pour le tabagisme. La même hypothèse peut être faite pour la prise ou non de CSI. En raison de l'absence de données sur les prévalences de tabagisme en fonction de la dose de CSI aucune hypothèse ne peut être faite pour les comparaisons de doses de CSI.

Pour tenter de pallier à la non-disponibilité du tabagisme comme confondant potentiel dans notre cohorte, une analyse de sensibilité a été réalisée à l'aide de la méthode de « array approach » proposée par Schneeweiss et coll. (2005)<sup>(173)</sup> et Schneeweiss (2006).<sup>(174)</sup> Cette

analyse tient compte des prévalences du confondant chez les exposés et non-exposés ainsi que de la force de l'association entre le confondant et l'issue, toutes deux mesurées dans la littérature. L'association mesurée entre le traitement et l'issue est tirée des données de l'étude.

Dans le projet, la prévalence de tabagisme est tirée d'une revue de dossier médicaux de femmes enceintes asthmatiques réalisée précédemment par l'équipe de recherche à partir de données québécoises, de façon à utiliser les données les plus comparables à celles qui pourraient être observé dans notre cohorte.<sup>(145)</sup> Ces données montrent une prévalence de tabagisme moindre chez les utilisatrices (48%) par rapport aux non-utilisatrices (54,5%) de CSI.<sup>(145)</sup> Les mêmes prévalences de tabagisme ont été utilisées pour les utilisatrices et non-utilisatrices de BALA. Une revue de littérature a été réalisée afin de déterminer la force des associations entre le tabagisme et les issues de FPN,<sup>(108, 110, 175-177)</sup> prématurité,<sup>(108, 110, 175-179)</sup> et PAG.<sup>(108, 110, 175-180)</sup> Les associations les plus fortes, lorsque statistiquement significatives, ont été retenues: FPN (OR = 2,9, IC95%: 1,2-6,9)<sup>(176)</sup>; prématurité (OR = 1,4, IC95%: 1,1-1,9)<sup>(175)</sup>; et PAG (OR = 2,63, IC95%1,55-4,49)<sup>(177)</sup>. La plupart des associations entre le tabagisme et la prématurité n'étaient pas significatives.

### **Association entre le tabagisme et le traitement dans l'article des comparaisons inter-CSI et inter-BALA**

Dans l'article des comparaisons inter-CSI et inter-BALA, le traitement est la comparaison du formotérol au salmétérol pour les BALA et du budésonide au fluticasone pour les CSI. Il n'existe aucune donnée montrant des différences, ou menant à postuler sur la présence de différences, de prévalence de tabagisme chez les utilisatrices d'un médicament spécifique lorsque comparé à un autre médicament. Pour cette raison aucune analyse de sensibilité pour le tabagisme n'a été réalisée dans l'article des comparaisons inter-CSI et inter-BALA.

### **Article évaluant le traitement des exacerbations d'asthme**

L'article évaluant le traitement des exacerbations d'asthme diffère de l'article CSI, BALA et issues périnatales et de l'article des comparaisons inter-CSI et inter-BALA puisque l'issue est la prise de CS. On pourrait postuler que, pour les femmes asthmatiques, la prévalence de tabagisme sera moindre durant la grossesse qu'hors grossesse, la grossesse étant un incitatif pour arrêter de fumer pour la santé du fœtus en développement. Avec cette

hypothèse le tabagisme pourrait être considéré comme variable intermédiaire, la grossesse menant à une diminution du tabagisme menant à son tour à une amélioration du contrôle de l'asthme qui réduit le recours aux CS. En absence de données réelles pour les hypothèses mentionnées ci-dessus et puisque le tabagisme peut être considéré comme une variable intermédiaire, un ajustement indirect pour le tabagisme n'a pas été effectué.

## **4.6 Analyses statistiques**

### **4.6.1 Article CSI, BALA et issues périnatales**

Dans l'article CSI, BALA et issues périnatales, les caractéristiques des grossesses des femmes asthmatiques en fonction de la prise ou non de BALA, et des doses de CSI, ont été rapportées à l'aide de statistiques descriptives. Un modèle de régression GEE a été produit pour chacune des issues. Dans ce modèle, les ORs (bruts et ajustés) comparent les catégories de dose de CSI à aucune exposition aux CSI et l'exposition aux BALA à la non-exposition. Le modèle GEE, par une fonction logit, peut estimer l'effet de variables indépendantes (incluant l'exposition et les variables confondantes) sur des variables dichotomiques telles que les issues de FPN, prématurité et PAG. Le modèle tient compte du fait qu'une femme peut contribuer plus d'une grossesse pour l'analyse en estimant la corrélation entre les grossesses d'une même femme.<sup>(181)</sup> Quatre structures de corrélation sont disponibles dans le logiciel statistique utilisé pour les analyses (SAS, version 9.2, SAS Institute, Cary, NC): « m-dependent, exchangeable, unstructured et autoregressive ». Un modèle complet (incluant l'ensemble des variables confondantes et les expositions (CSI et BALA)) a été produit pour chacune des structures de corrélation afin d'évaluer l'impact du choix de la structure sur nos résultats. Puisque la comparaison des différentes structures de corrélation par le critère de Quasi-Akaike Information Criterion (QIC) proposé par Pan (2001)<sup>(182)</sup> a montré très peu de différences et que les estimés produits sont très similaires, la structure de corrélation de type « unstructured » a été sélectionnée pour l'ensemble des modèles. Pour cette structure de corrélation, aucun schéma spécifique n'est spécifié, permettant à chacun des coefficients de corrélation d'être différent.

Un modèle réduit a été produit pour chacune des issues par une stratégie pas-à-pas rétrograde « backward selection strategy » en ne conservant dans le modèle final que les expositions (CSI et BALA), les variables confondantes (une différence d'au moins 10% dans

un des OR associé aux CSI ou BALA, lors du retrait de la variable du modèle) et les variables significativement associés à l'issue étudiée (valeur de  $p < 0,05$ ).<sup>(183)</sup> Pour l'analyse des doses de CSI, il aurait été intéressant de réaliser une analyse de test de tendance "test of trend" mais aucun test de tendance (incluant le test de Cochran-Ermitage) n'est disponible dans SAS pour les modèles GEE.

Deux analyses de sensibilité non publiées dans l'article de Cossette et coll. (2013)<sup>(58)</sup> ont été réalisées. Une première analyse visait à évaluer la possibilité d'un biais de confusion résiduel dû à la maîtrise de l'asthme. Dans l'analyse principale, l'ajustement pour la maîtrise de l'asthme était réalisé par les variables suivantes: visites à l'urgence pour asthme, hospitalisations pour asthme et prise de CS, et à moindre degré par le nombre de doses de BACA par semaine, tous mesurés durant la grossesse. Par contre, à l'exception de la prise de BACA retenue dans le modèle de FPN comme variable confondante, aucune des variables d'ajustement pour la maîtrise de l'asthme n'a été retenue dans le modèle réduit.

Afin d'évaluer la possibilité d'un biais de confusion résiduel dû à la maîtrise de l'asthme, une analyse stratifiée a été réalisée. Un sous-groupe de 6057 grossesses sans visite à l'urgence pour asthme, hospitalisation pour asthme ou prise de CS durant la grossesse a été sélectionné. Ce sous-groupe sera qualifié de grossesses sans exacerbation modérée à sévère. Le sous-groupe complémentaire de 1319 grossesses avec exacerbation modérée à sévère a également été considéré mais les modèles GEE ne convergeaient pas en raison du nombre plus restreint de grossesses. Un modèle logistique avec une seule grossesse par femme aurait été une option pour permettre la comparaison des sous-groupes avec ou sans exacerbation mais il a été jugé préférable de retenir le plus grand nombre de grossesses possible et de permettre la comparaison avec la cohorte principale qui inclue jusqu'à deux grossesses par femme. Les résultats présentés à la section 5.1.1 ci-dessous comparent les résultats pour l'ensemble de la cohorte aux résultats pour le sous-groupe sans exacerbation modérée à sévère.

La seconde analyse de sensibilité visait à déterminer si certaines variables confondantes pouvaient se situer dans le chemin causal entre l'asthme et les issues périnatales. Certaines pathologies liées à la grossesse ont été associées à l'asthme maternel et bien que l'ensemble des femmes de la cohorte soient asthmatiques, la sévérité et la maîtrise de

l'asthme sont associés aux doses de CSI et à la prise de BALA. Un modèle de régression excluant les femmes ayant le diabète (gestationnel et chronique) et de l'hypertension (gestationnelle et chronique) et celles ayant eu une éclampsie / pré-éclampsie et des complications placentaires a donc été produit dans le but d'une comparaison avec le modèle complet. Les résultats sont présentés à la section 5.1.2.2.

#### **4.6.2 Article des comparaisons inter-CSI et inter-BALA**

Dans cet article des comparaisons inter-CSI et inter-BALA, les caractéristiques des grossesses des femmes asthmatiques en fonction de l'exposition au BALA (formotérol ou salmétérol), et du CSI (budésonide ou fluticasone), ont été rapportées à l'aide de statistiques descriptives. Un modèle de régression a été produit pour chacune des issues. Dans ce modèle, le OR (brut et ajusté) compare, pour les CSI, l'exposition au fluticasone à l'exposition au budésonide (référence) et pour les BALA, l'exposition au salmétérol à l'exposition au formotérol (référence). Un modèle GEE a été utilisé pour l'analyse de la cohorte CSI alors qu'un modèle de régression logistique (avec une seule grossesse par femme) a été utilisé pour l'analyse de la cohorte BALA puisque le modèle GEE ne convergeait pas avec deux grossesses par femme. Aucune analyse supplémentaire, non incluse dans le manuscrit n'a été réalisée.

#### **4.6.3 Article évaluant le traitement des exacerbations d'asthme**

Dans cet article, les caractéristiques des exacerbations des femmes enceintes asthmatiques en fonction de leur survenue durant ou hors grossesse ont été rapportées à l'aide de statistiques descriptives. L'analyse du temps écoulé entre le début de l'exacerbation et la prise de CS a premièrement été décrite à l'aide de courbes Kaplan-Meier en fonction de la survenue de l'exacerbation durant ou hors grossesse. Le rapport de risque instantané (brut et ajusté) « hazard ratio » de l'utilisation de CS en fonction de la survenue de l'exacerbation durant ou hors grossesse a été calculé par un modèle de Cox pour données groupées puisqu'une femme pouvait contribuer plus d'une exacerbation à l'analyse. Des analyses ont été réalisées pour quantifier l'utilisation de CS lors de la première visite médicale d'une exacerbation, la présence d'une seconde visite médicale pour une même exacerbation et le recours aux CS lors de cette seconde visite médicale, le tout en fonction de la survenue de l'exacerbation durant ou hors grossesse. Deux précisions méthodologiques non mentionnées dans le manuscrit méritent d'être discutées ici.

Une première précision touche la durée de l'épisode d'exacerbation. Dans un document intitulé: « An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Asthma Control and Exacerbations Standardizing Endpoints for Clinical Asthma Trials and Clinical Practice » publié en 2009, les auteurs concluent à l'absence de définition consensuelle d'exacerbation d'asthme.<sup>(184)</sup> Devant cette absence de consensus, la durée d'une exacerbation a été définie comme la durée d'une ou de plusieurs visites médicales au CHUS pour exacerbation d'asthme, espacées de quatorze jours ou moins pour les visites consécutives. La durée de l'exacerbation est ainsi calculée à partir du début de la première visite médicale jusqu'à la fin de la dernière visite médicale. Cette définition a été développée par discussion entre les auteurs de l'article. À titre d'analyse secondaire, un espacement entre les visites de sept jours a également été utilisé donnant des résultats similaires à l'analyse avec espacement de quatorze jours.

La troisième précision est pour le modèle de Cox. Lorsque traitées avec des corticostéroïdes, la majorité des femmes l'étaient durant la première visite de l'exacerbation. La majorité des événements (utilisation de CS) sont en conséquence regroupés (nommé « ties » en anglais) dans la première journée de suivi. Trois méthodes sont disponibles dans SAS pour tenir compte de ce regroupement des événements dans le temps: « Exact, Breslow et Efron ».<sup>(185)</sup> La méthode « Exact » a été sélectionnée puisque les méthodes « Breslow et Efron » sont des approximations de la méthode « Exact » qui demande une capacité de processeur informatique importante. Dans cette étude la méthode « Exact » a pu être utilisée. De plus, deux variables potentiellement confondantes (âge et hypertension) n'ont pas été incluses dans le modèle de Cox final puisqu'elles ne respectaient pas l'hypothèse de proportionnalité des rapports de risques instantanés. La détermination du respect de cette hypothèse a été réalisée par deux méthodes. Une première méthode vise à déterminer si le terme d'interaction entre le log du temps et la variable étudiée est significatif dans le modèle incluant l'ensemble des variables.<sup>(186)</sup> Si le terme est significatif, l'hypothèse n'est pas respectée. La seconde méthode implique la production de courbes de survie log log pour les différents niveaux de la variable d'intérêt. Si les courbes sont parallèles, l'hypothèse est respectée.<sup>(186)</sup>

#### **4.7 Stratégie de recension des écrits**

Afin d'assurer que la recension des écrits soit réalisée de façon continue, une stratégie de recherche a été programmée à partir de la plateforme OvidSP de Wolters Kluwer Health ([www.wolterskluwerhealth.com](http://www.wolterskluwerhealth.com)). Cette stratégie de recherche a été développée avec un objectif de sensibilité sans aucun souci de spécificité.

#### **Medline**

La stratégie de recherche suivante a été exécutée de façon automatique à toutes les deux semaines sur la dernière mise à jour de la BD Medline telle qu'offerte par OvidSP. Afin d'identifier les articles le plus rapidement possible suite à leur publication, les mêmes termes, mais en mots clés « .mp » plutôt que « Medical Subject Headings, MeSH », ont été cherchés dans la BD « Medline In Process » telle qu'offerte par Ovid SP.

1. Asthma/
2. wheez\*.mp.
3. 1 or 2
4. Teratology/
5. prenatal exposure delayed effects/
6. Fetus/
7. Fetal development/
8. Fetal Growth Retardation/
9. Fetal death/
10. Infant mortality/
11. "Embryonic and Fetal Development"/
12. Congenital Abnormalities/
13. Abnormalities, drug-induced/
14. Abnormalities, multiple/
15. Pregnancy/
16. Pregnancy complications/
17. Pregnancy Outcome/
18. Treatment outcome/
19. Infant, newborn/
20. Infant, Premature/

21. Infant, newborn diseases/
22. Infant, Low Birth Weight/
23. Infant, Small for Gestational Age/
24. Birth Weight/
25. Gestational age/
26. 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25
27. 3 and 26

### **Embase**

La stratégie de recherche suivante a été exécutée de façon automatique à toutes les deux semaines sur la dernière mise à jour de la BD Embase telle qu'offerte par OvidSP.

1. asthma/
2. wheezing/
3. 1 or 2
4. teratology/
5. fetus/
6. fetus outcome/
7. congenital malformation/
8. congenital disorder/
9. pregnancy outcome/
10. fetus malformation/
11. pregnancy complication/
12. intrauterine growth retardation/
13. embryo development/
14. prenatal drug exposure/
15. prenatal growth/
16. prematurity/
17. low birth weight/
18. very low birth weight/
19. extremely low birth weight/
20. birth weight/
21. Infant, Small for Gestational Age/

22. stillbirth/

23. 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20  
or 21 or 22

24. 3 and 23

#### **4.8 Considérations éthiques**

Pour l'article CSI, BALA et issues périnatales et l'article des comparaisons inter-CSI et inter-BALA, l'approbation de la Commission d'accès à l'information du Québec a été obtenue avant de procéder à l'appariement entre les données de la RAMQ et de MED-ÉCHO. L'approbation du comité d'éthique du CHUS et de l'hôpital du Sacré-Cœur de Montréal a également été obtenue.

Pour l'article évaluant le traitement des exacerbations d'asthme, l'approbation de la commission d'accès à l'information a été obtenue avant de procéder à l'appariement entre les données de la RAMQ, de MED-ÉCHO et du CHUS. L'approbation du comité d'éthique du CHUS et de l'hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, ainsi que l'approbation de la direction des services professionnels du CHUS ont également été obtenues.

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

### **5.1.1 Article CSI, BALA et issues périnatales**

#### **Impact of maternal use of asthma-controller therapy on perinatal outcomes**

Publié dans *Thorax* 2013; 68(8): 724-730.

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

## **Impact of maternal use of asthma-controller therapy on perinatal outcomes**

Benoit Cossette,<sup>1,2</sup> Amélie Forget,<sup>1,3</sup> Marie-France Beaudesne,<sup>1,2,7</sup> Évelyne Rey,<sup>4,5</sup> Catherine Lemièrre,<sup>3,4</sup> Pierre Larivée,<sup>6,7</sup> Marie-Claude Battista,<sup>6,7</sup> and Lucie Blais<sup>1,3,7</sup>

1. Faculty of Pharmacy, Université de Montréal, Montréal, Canada
2. Pharmacy Department, Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke, Sherbrooke, Canada
3. Research Center, Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal, Montréal, Canada
4. Faculty of Medicine, Université de Montréal, Montréal, Canada
5. Department of Obstetrics and Gynecology and Research Center, Centre hospitalier universitaire Ste-Justine, Montréal, Canada
6. Faculty of Medicine, Université de Sherbrooke, Sherbrooke, Canada
7. Centre de recherche Clinique Étienne-Le Bel, Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke, Sherbrooke, Canada

Correspondence and requests for reprints should be addressed to: Lucie Blais, Université de Montréal, Faculté de pharmacie, C.P. 6128, Succursale Centre-ville, Montréal, Québec H3C 3J7, Canada; Tel: 514-346-1110 #3786.

Keywords: asthma, pregnancy, fetal development, corticosteroids, beta-agonist

### **What is the key question?**

What is the impact of the use of long-acting  $\beta_2$ -agonists (LABAs) and the dose of inhaled corticosteroids (ICSs) during pregnancy on the prevalence of low birth weight (LBW), preterm birth (PB), and small for gestational age (SGA)?

### **What is the bottom line?**

The use of LABA and low to moderate doses of ICSs were not associated with increased prevalence of perinatal outcomes.

### **Why read on?**

Asthma during pregnancy usually requires treatment with controller medications for which this study provides new safety information on perinatal outcomes.

## ABSTRACT

**Background** Asthma during pregnancy usually requires treatment with controller medications about which more safety information is needed. The objectives are to assess the impact of the use of long-acting  $\beta_2$ -agonists (LABAs) and the dose of inhaled corticosteroids (ICSs) during pregnancy on the prevalence of low birth weight (LBW), preterm birth (PB), and small for gestational age (SGA).

**Methods** A cohort of asthmatic women giving birth from 1998 to 2008 was constructed from Quebec (Canada) administrative databases. LBW was defined as a weight <2500 g, PB as delivery before 37 weeks' gestation, and SGA as a birth weight below the 10<sup>th</sup> percentile. The impact of the use of LABAs and the dose of ICSs during pregnancy on the outcomes was determined with generalized-estimating-equation (GEE) models.

**Results** The cohort included 7,376 pregnancies: 8.8% exposed to LABAs and 56.9% exposed to ICSs. All LABA users also received ICSs. The prevalence of LBW, PB, and SGA was 7.7%, 9.5%, and 13.5%, respectively. LABA use was not found to be associated with increased prevalence of LBW (OR:0.81; 95%CI:0.58–1.12), PB (OR:0.84; 95%CI:0.61–1.15), or SGA (OR:0.92; 95%CI:0.70–1.20). Mean ICSs doses >125  $\mu\text{g}/\text{d}$  (fluticasone-equivalent) were associated with a nonsignificant trend of increased LBW, PB, and SGA.

**Conclusions** Despite the possibility of residual confounding due to uncontrolled or more severe asthma or smoking status, the use of LABA and low to moderate doses of ICSs were not associated with increased prevalence of perinatal outcomes. Additional research on higher ICSs doses is required to better evaluate their safety during pregnancy.

## INTRODUCTION

Asthma is one of the most common potentially serious medical conditions encountered during pregnancy, affecting 3.7–8.4% of pregnancies in the United States.<sup>1</sup> Current asthma treatment guidelines emphasize the importance and safety of the use of several asthma medications during pregnancy compared to the risk of poorly controlled asthma for the fetus, since uncontrolled asthma during pregnancy has been found to be associated with increased prevalence of low birth weight (LBW), preterm birth (PB), and small for gestational age (SGA).<sup>2-6</sup> Pregnancy-specific guidelines recommend inhaled corticosteroids (ICSs) as the first-line asthma-controller medication and long-acting  $\beta_2$ -agonists as an add-on therapy to treat moderate to severe asthma.<sup>5</sup>

Safety data on the use of LABAs during pregnancy are scarce despite their increasing use due to the evidence regarding the benefits of the LABA–ICS association, the fact that a lower dose of ICS can sometimes be used to achieve asthma control with the LABA-ICS association rather than ICS monotherapy at a higher dose, and the availability of combination products (LABA-ICS association in the same inhaler). Bracken et al.<sup>7</sup> found no significant increased prevalence of preterm birth or SGA with the use of LABAs and Clifton et al. found no difference in SGA in a group receiving a combination of ICSs and LABAs compared to ICSs alone.<sup>8</sup> These studies had a limited number of women exposed to LABAs during pregnancy (n = 64 and 9), with the possibility of an undetected increased risk (OR = 1.69 for prematurity) in the Bracken et al. study.<sup>7</sup>

The impact of the use of ICSs by pregnant asthmatic women on LBW, PB, and SGA has been evaluated in several studies, with all of them reporting nonsignificant results.<sup>7-16</sup> Some of the relative risks reported, however, were as high as 1.8<sup>10, 12, 16</sup>, indicating the possibility of an undetected increased prevalence, with only two<sup>14, 15</sup> of these studies having sufficient power to detect an increase in prevalence of adverse perinatal outcomes of 50% or more. Moreover, only two of these studies considered the dose of ICS taken during pregnancy. Namazy et al. found a nonsignificant trend between the increasing doses of ICSs and the increasing prevalence of SGA.<sup>14</sup> On the other hand, Bakhireva et al. found no differences in the prevalence of SGA across quartiles of ICS doses.<sup>2</sup>

Our study further investigated the safety of the use of LABAs and different dose categories of ICSs during pregnancy on LBW, PB, and SGA in a large cohort of asthmatic women who gave birth between 1998 and 2008 in Quebec, Canada.

## **METHODS**

### **Data Source**

Data on medication prescriptions filled in community pharmacies, outpatient medical visits, emergency-department visits, medical procedures, and hospitalizations were retrieved from two administrative databases in Quebec: the Régie de l'assurance-maladie du Québec (RAMQ) and the MED-ECHO databases. Additional information on these databases can be found in the online data supplement.

### **Study Design**

A cohort of pregnancies from asthmatic women and their newborns was formed from the linkage of these databases. This new cohort includes pregnancies in the years 2002-2008 not comprised in previous cohorts from our group. The cohort inclusion criteria were (1) singleton delivery (live or stillbirth) between 1998 and 2008, (2) women aged  $\leq 45$  years, (3) women with  $\geq 1$  diagnosis of asthma (International Classification of Diseases [ICD], ICD-9 code: 493 [except 493.2] or ICD-10 code: J45) and  $\geq 1$  prescription for an asthma medication filled in the year before or during pregnancy, and (4) women covered by the RAMQ drug-insurance plan for at least one year before and throughout pregnancy. If a woman contributed several pregnancies, we kept only the two most recent. Exclusion criteria included use of theophylline, cromoglycate, nedocromil, or ketotifen (45 pregnancies). Pregnancies with LABA use without ICSs (20 pregnancies) were also excluded to better reflect guideline-driven therapy.

### **Perinatal Outcomes**

LBW was defined as a birth weight  $< 2500$  g, SGA as a birth weight below the 10<sup>th</sup> percentile for gestational age and gender using Canadian standards<sup>17, 18</sup>, and PB as delivery before 37 weeks' gestation.

### **Medication exposure during pregnancy**

LABA use was categorized as (1) use or no use during pregnancy, and (2) duration of exposure: exposed during one, two, or three trimesters; both measures based on data related to

prescription renewals recorded in the RAMQ databases. Average daily dose of ICS (in fluticasone-propionate equivalent<sup>3</sup>) was measured with an algorithm based on prescription renewals that we developed and used in previous studies<sup>19, 20</sup>, and categorized as low: 0, >0–62.5, >62.5–125, >125–250; moderate: >250–500; and high doses: > 500 µg/d, according to the Global Initiative for Asthma (GINA) guidelines.<sup>3</sup> The low-dose category was broken down in three groups: >0–62.5 likely to represent sporadic use, 62.5–125 representing very low dose, and >125–250, representing low dose as recommended in guidelines.

### **Potential Confounders**

Twenty risk factors of LBW, PB, and SGA identified in the literature were considered as potential confounders. The severity of asthma in the year before conception was measured with an algorithm that we developed and validated, and that categorizes asthma on three levels: mild, moderate, or severe.<sup>21</sup> This algorithm is mainly based on the daily ICS dose and the use of add-on therapy: LABAs, leukotriene-receptor antagonists (LTRAs), or theophylline (not applicable for this study) over a one year period. The control of asthma was assessed by weekly SABA use, use of oral corticosteroids (CSs) and whether the women had a hospitalization or an ED visit for asthma, all measured during pregnancy. Complete information on all confounding variables is available in the online data supplement. To account for the absence of smoking status in the databases, we used a method described by Schneeweiss et al. to estimate the impact of this unmeasured confounder on the observed ORs.<sup>22</sup>

### **Statistical Analysis**

Descriptive statistics were used to report the characteristics of the pregnancies and the prevalence of perinatal outcomes as a function of LABA use and the ICS dose. In the main analysis, we estimated crude and adjusted ORs for LBW, PB, and SGA, comparing LABA use to no use and categories of ICS doses to no use using one generalized-estimation-equation (GEE) model for each outcome. A secondary analysis was done on the association between the number of trimesters (1, 2, or 3) with LABA use and perinatal outcomes. More information on GEE models is available in the online data supplement.

### **Ethics Approval**

We obtained approval from the Commission d'accès à l'information du Québec prior to requesting and linking the information from the Med-Echo and RAMQ databases. This study

was approved by the ethics committees of Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal's and the Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke.

## RESULTS

The cohort includes 7,376 pregnancies from 6,199 asthmatic women, aged 27.5 years on average, 80.5% living in an urban area, and 56.1% receiving social assistance. In the year preceding pregnancy, 20% had moderate or severe asthma.<sup>21</sup> Overall, the prevalence of LBW, PB and SGA were 7.7%, 9.5%, and 13.5%, respectively. Use of LABAs was documented in 8.8% of pregnancies (salmeterol as the only LABA: 69.7%; formoterol as the only LABA: 29.2%; or both: 1.1%), with use increasing from 3.5% in 1999 to 13.4% in 2008. All LABA users also received ICSs. ICSs were used in 56.9% of pregnancies (fluticasone alone: 76.0%; budesonide alone: 14.5%; other ICSs or more than one ICS during pregnancy: 9.5%). Table I presents the characteristics of the pregnancies per LABA use and category of ICS dose.

A higher proportion of women exposed to LABA during pregnancy had diabetes, gestational diabetes, eclampsia/preeclampsia. Also, a higher proportion of women exposed to high doses of ICS were recipients of social assistance, had chronic hypertension, diabetes, gestational diabetes, eclampsia/preeclampsia and cystic fibrosis than women exposed to low doses. Women using LABA and high-dose ICS were more likely to have moderate or severe asthma prior to pregnancy and asthma exacerbations (ED visit or hospitalization for asthma, use of oral CSs) during pregnancy.

Tables 2 and 3 provide the crude and adjusted ORs for the associations between asthma medications and perinatal outcomes.

The adjusted analysis indicates that LABA use was not found to be associated with an increased prevalence of any of the outcomes under study. A nonsignificant increasing trend in the prevalence of the three outcomes was seen with increasing doses of ICSs over 125 µg/d. On the other hand, we observed no significant increased prevalence of the outcomes among women exposed to doses < 125 µg/d.

The secondary analysis presented in Table E1 in the online data supplement showed that a greater number of trimesters with LABA exposure during pregnancy was not associated with increased prevalence of the perinatal outcomes.

The sensitivity analysis indicates that the impact of smoking (an unmeasured confounder) on the association between ICS doses and LABA use and LBW, PB, and SGA leads to an underestimation of the true OR by a factor of 6% at the most because of the small differences in smoking prevalence between medication users and nonusers. The complete results can be found in Table E2 in the online data supplement.

## DISCUSSION

In this cohort of pregnant asthmatic women, for LABA use and ICS doses <125 ug/d we found no increased prevalence of LBW, PB and SGA, while a trend for an increased prevalence of the outcomes was seen for ICS doses above 125 ug/d. The prevalence of LBW, PB, and SGA, found in the present study, were higher than those observed in the general population of Quebec for the year 2008 (LBW: 7.6%; PB: 5.6%; SGA: 10%).<sup>23</sup> These results are consistent with a meta-analysis including 40 cohort studies comparing women with and without asthma, that showed significant increased risks of LBW (RR: 1.46), PB (RR: 1.41), and SGA (1.22).<sup>24</sup>

Our results are reassuring for the use of LABAs during pregnancy with no increase in the prevalence of the perinatal outcomes studied. The published data on LABA and LBW, PB and SGA are limited to the studies of Clifton and al. with nine exposed women and Bracken et al. with 64 exposed women.<sup>7,8</sup> Clifton et al. found decreases in birth-weight centiles in asthmatic women taking fluticasone and salmeterol compared to asthmatic women taking budesonide.<sup>7</sup> Bracken et al. found an adjusted OR of 0.99 (95% CI: 0.97–1.02) for PB and an OR of 1.00 (95% CI: 0.99–1.02) for intrauterine growth restriction (IUGR) for each additional dose of LABA taken per month during pregnancy (OR of 0.74 if women taking 30 doses per month are compared to nonusers).<sup>7</sup> These results are concordant with our results found in the main analysis, in which LABAs were categorized as use / no use, and in the secondary analysis, in which we considered the number of trimesters with LABA use during pregnancy. Despite the possibility of residual confounding by uncontrolled or more severe asthma that would underestimate the beneficial effect of LABA, both of our analyses revealed a trend towards a protective effect of LABA on perinatal outcomes. No protective pharmacodynamic effect of LABA on pregnancy outcomes have been demonstrated in humans, consequently, we hypothesize that the trend for a beneficial effect of LABA could possibly come from improved maternal asthma control.

The observed effects of ICS use during pregnancy on the fetus are potentially coming from different sources, and the independent impact of these sources can be difficult to disentangle. First, ICS is likely to have a positive impact on the fetus by improving maternal asthma control (and fetal oxygenation) through a reduction in lung inflammation. Similarly to the results found in our study for doses < 125 µg/d, Murphy et al. observed that asthmatic women not taking an ICS had a 17% reduction in birth weight centile compared to asthmatic women taking low-dose ICSs.<sup>25</sup> Murphy et al. postulated that the inflammatory process present in asthma reduces the activity of the placental enzyme 11β-hydroxysteroid dehydrogenase (11β-HSD2), which metabolizes corticosteroids. This resulted in significant increases in cortisol reaching the fetus and a trend for reduced fetal estriol (a marker of fetal adrenal activity), possibly leading to impaired fetal growth. The use of low-dose ICSs, by controlling maternal asthma and inflammation, would restore normal 11β-HSD2 activity and thus reduce the impact of cortisol on growth impairment.<sup>25</sup> However, a further study by the same group did not show that ICS treatment in pregnant asthmatic women results in changes in fetal estriol concentrations, leading them to conclude that the fetal adrenal is not susceptible to exogenous glucocorticoid inhibition.<sup>12</sup> The ideal measure of ICS exposure would be at the fetal level, but no published reports look at the presence of fluticasone or budesonide taken by inhalation in cord blood.

Secondly, as shown in Table 1, the use of high ICS doses could be seen as a marker of more severe and/or difficult-to-control asthma, and this may confound the association between ICS doses and perinatal outcomes, since asthma severity and uncontrolled asthma have been found to be associated with an increased prevalence of adverse perinatal outcomes in some studies.<sup>2, 4, 7, 26-28</sup> Although we adjusted for asthma severity in the year preceding pregnancy and for control of asthma during pregnancy the possibility of residual confounding persists due to the imperfect measurement of severity and control of asthma.

Finally, a dose of corticosteroids above a certain threshold may have a negative impact on the fetal adrenal function, leading to impaired fetal development.<sup>29</sup> For ICS doses > 125 µg/d, we observed a nonsignificant trend showing increasing prevalence of the perinatal outcomes with increasing doses. The associations observed for the highest-ICS-dose, although not statistically significant, need further attention since the ORs from the adjusted analysis range from 1.45 to 1.57 and the number of events (18 for LBW and PB, 31 for SGA) is low, possibly indicating an increased risk not detected. Similarly, Namazy et al. found a nonsignificant increase in SGA

from 5.1% in the lowest to 10.3% in the highest quartile of ICS dose. They did not, however, find a trend between ICS dose and the mean birth weight.<sup>14</sup> Bakhireva et al. observed no difference in the incidence of SGA or mean birth weight between quartiles of ICS doses.<sup>2</sup> Hodyl et al., using a cutoff of 1,000 µg/d in beclomethasone-chlorofluorocarbon equivalent (or 500 µg/d fluticasone-propionate equivalent) found no difference in abdominal circumference, umbilical-artery blood flow, or birth weight centiles between low- and high-dose groups.<sup>12</sup> The number of ICS-exposed women in their cohort was, however, limited to 76.

Additional information on the search for the best controller-medication regimen during pregnancy is available in a recently published randomized controlled trial.<sup>30</sup> Powell et al. looked at fraction of exhaled nitric oxide (FeNO) vs. symptom-guided treatment of pregnant asthmatic women in which the algorithms resulted in a greater frequency of exposure to ICSs (but lower dose) and LABAs in the FeNO group.<sup>30</sup> In addition to the primary endpoint of moderate or severe exacerbations (reduced in the FeNO group), the authors also looked at fetal complications between the FeNO and symptom groups: intrauterine-growth restriction (2.8% versus 0.95%), PB (8.3% versus 5.7%), and LBW (5% versus 5%). These differences were not statistically significant, as expected with groups of 105 and 109 women. The use of low-dose ICSs with an earlier introduction of LABAs is consistent with recently published guidelines.<sup>3, 31</sup>

Our study has some limitations that should be taken into account in interpreting the results. LABA exposure has some limits with an important number of women receiving only a month supply of medication during the entire pregnancy, leading to an underestimation of the effect of these medications. There is some imprecision in the calculation of ICS exposure, especially for the 0–62.5 µg/d category, which included varying patterns of use such as a single short course of high-dose ICSs or even a single day of exposition. The higher ICS-dose categories are more accurate indicators of a continuous exposure. Prescriptions filled in community pharmacy, although not a direct measure of a women’s exposure, is considered a relevant proxy. Also, this possible misclassification of the exposure, if present, is likely to be non-differential and would usually lead to an underestimation of the true association. Women in the highest-ICS-dose categories were also more likely to be exposed to oral and nasal corticosteroids, resulting in a higher total exposure to corticosteroids. Some risk factors could not be controlled because of incomplete coding (i.e., poor maternal nutrition, obesity, alcohol abuse, and others) or complete absence (folic-acid deficiency) of the condition in the database. Information on smoking status would have been preferable to the indirect adjustment method. This method indicates that the

measured OR could be an underestimation of the true OR by a factor of 6% at the most, a small difference due mainly to the similar smoking prevalences observed between users and nonusers of ICSs in a similar previous cohort from our group.<sup>19</sup> Assuming greater smoking in medication non-users<sup>9, 19</sup> the observed OR, for all three outcomes, would be an overestimation of the potential benefit for LABA and an underestimation of the true risk for ICSs. The possibility of residual confounding by uncontrolled or more severe asthma as described above cannot be ruled out completely. Measures of symptoms or pulmonary function could have permitted a better adjustment for asthma control. Finally, there is a high proportion (>50%) of women receiving social assistance in our cohort, limiting the generalizability of our results. The study's strengths are the large number of women exposed to ICSs and LABAs during pregnancy, medication-exposure assessment from data prospectively collected independently of the outcomes and recorded in pharmacy records (avoidance of recall bias), the inclusion of multiple potential confounders, and the use of previously validated algorithms to measure ICS and SABA exposure, and control and severity of asthma. The retrospective study design is more reflective of standard medical care than a more intense prospective follow-up possibly resulting in fewer exacerbations, particularly in the more susceptible highest-ICS-dose groups.<sup>24</sup>

In summary, the data on LABA use is reassuring, especially in light of the possibility of residual confounding by uncontrolled or severe asthma or smoking status. Moreover, ICS doses < 125 ug/d were not associated with increased prevalence of the perinatal outcomes. However, additional work is needed before we can rule on the safety of higher doses of ICS. Despite the fact that it is scientifically relevant to disentangle the pharmacologic effect of higher doses of ICS from the effect of residual confounding, in clinical practice, women treated with higher doses of ICS may be at increased risk of having a small baby or a pre-term delivery, and need more intense follow-up during pregnancy. The available data at the moment suggests that the benefits of LABAs or higher doses of ICS to maintain asthma control would outweigh their potential risks of adverse maternal and fetal effects.

### **Acknowledgments**

We thank the Régie de l'assurance maladie du Québec and IRIS-Québec for assistance with the data. We are grateful to the Commission d'accès à l'information du Québec for authorizing the study.

## TABLES

**Table 1.** Women's characteristics according to LABA use and average daily ICS\* dose during pregnancy

No. pregnancies	LABA			ICS*				
	No	Yes	None	0–62.5	>62.5–125	>125–250	>250–500	>500
	6,726	650	3,178	1,652	1,303	686	409	148
	n (%)							
<b>Maternal characteristics</b>								
Age (years)								
<18	127 (1.9)	4 (0.6)	50 (1.6)	36 (2.2)	28 (2.1)	13 (1.9)	1 (0.2)	3 (2.0)
18–34	5,747 (85.4)	538 (82.8)	2,756 (86.7)	1,423 (86.1)	1,092 (83.8)	575 (83.8)	325 (79.5)	114 (77.0)
>34	852 (12.7)	108 (16.6)	372 (11.7)	193 (11.7)	183 (14.0)	98 (14.3)	83 (20.3)	31 (20.9)
Receipt of social assistance	3,741 (55.6)	394 (60.6)	1,636 (51.5)	979 (59.3)	741 (56.9)	416 (60.6)	256 (62.6)	107 (72.3)
Urban residence	5,415 (80.5)	525 (80.8)	2,581 (81.2)	1,306 (79.1)	1,043 (80.0)	561 (81.8)	335 (81.9)	114 (77.0)
<b>Maternal chronic conditions</b>								
Chronic hypertension	194 (2.9)	21 (3.2)	86 (2.7)	50 (3.0)	38 (2.9)	17 (2.5)	15 (3.7)	9 (6.1)
Diabetes mellitus	239 (3.6)	31 (4.8)	102 (3.2)	66 (4.0)	38 (2.9)	34 (5.0)	18 (4.4)	12 (8.1)
Cystic fibrosis of the pancreas	32 (0.5)	5 (0.8)	14 (0.4)	4 (0.2)	9 (0.7)	2 (0.3)	4 (1.0)	4 (2.7)
Antiphospholipid syndrome	39 (0.6)	2 (0.3)	17 (0.5)	8 (0.5)	9 (0.7)	4 (0.6)	3 (0.7)	0
<b>Pregnancy-related variables</b>								
Gestational diabetes	638 (9.5)	94 (14.5)	288 (9.1)	157 (9.5)	131 (10.1)	76 (11.1)	55 (13.4)	25 (16.9)
Eclampsia/preeclampsia	195 (2.9)	27 (4.2)	86 (2.7)	54 (3.3)	41 (3.1)	20 (2.9)	13 (3.2)	8 (5.4)
Anemia	979 (14.6)	96 (14.8)	443 (13.9)	240 (14.5)	189 (14.5)	110 (16.0)	72 (17.6)	21 (14.2)
Vaginal bleeding	893 (13.3)	80 (12.3)	439 (13.8)	219 (13.3)	169 (13.0)	78 (11.4)	54 (13.2)	14 (9.5)
Placental conditions	264 (3.9)	26 (4.0)	129 (4.1)	67 (4.1)	42 (3.2)	26 (3.8)	20 (4.9)	6 (4.1)
Placenta abruption	239 (3.6)	27 (4.2)	113 (3.6)	74 (4.5)	39 (3.0)	20 (2.9)	18 (4.4)	2 (1.4)
<b>Asthma-related variables</b>								
Severity of asthma prior to pregnancy								
Mild	5,621 (83.6)	278 (42.8)	2,888 (90.9)	1,427 (86.4)	1,045 (80.2)	404 (58.9)	122 (29.8)	13 (8.8)
Moderate	816 (12.1)	205 (31.5)	254 (8.0)	163 (9.9)	191 (14.7)	192 (28.0)	178 (43.5)	43 (29.1)
Severe	289 (4.3)	167 (25.7)	36 (1.1)	62 (3.8)	67 (5.1)	90 (13.1)	109 (26.7)	92 (62.2)

During pregnancy								
LABA	0	650 (100)	0	85 (5.1)	127 (9.7)	178 (25.9)	175 (42.8)	85 (57.4)
ICS*								
None	3178 (47.3)	0	3178 (100)	0	0	0	0	0
0–62.5	1567 (23.3)	85 (13.1)	0	1,652 (100)	0	0	0	0
>62.5–125	1176 (17.5)	127 (19.5)	0	0	1,303 (100)	0	0	0
>125–250	508 (7.6)	178 (27.4)	0	0	0	686 (100)	0	0
>250–500	234 (3.5)	175 (26.9)	0	0	0	0	175 (100)	0
>500	63 (0.9)	85 (13.1)	0	0	0	0	0	85 (100)
SABA (doses/wk)								
0	2,166 (32.2)	115 (17.7)	1,776 (55.9)	267 (16.2)	167 (12.8)	41 (6.0)	27 (6.6)	3 (2.0)
>0–3	2,408 (35.8)	120 (18.5)	896 (28.2)	972 (58.8)	526 (40.4)	93 (13.6)	32 (7.8)	9 (6.1)
>3	2,152 (32.0)	415 (63.8)	506 (15.9)	413 (25.0)	610 (46.8)	552 (80.5)	350 (85.6)	136 (91.9)
Leukoteriene-								
receptor antagonists	48 (0.7)	67 (10.3)	12 (0.4)	8 (0.5)	16 (1.2)	17 (2.5)	38 (9.3)	24 (16.2)
Oral corticosteroids								
Intranasal	599 (8.9)	165 (25.4)	107 (3.4)	162 (9.8)	212 (16.3)	138 (20.1)	94 (23.0)	51 (34.5)
corticosteroids								
≥1 ED visit for	769 (11.4)	160 (24.6)	228 (7.2)	202 (12.2)	206 (15.8)	146 (21.3)	103 (25.2)	44 (29.7)
asthma								
≥1 hospitalization	869 (12.9)	137 (21.1)	201 (6.3)	248 (15.0)	275 (21.1)	145 (21.1)	104 (25.4)	33 (22.3)
for asthma								
	65 (1.0)	24 (3.7)	9 (0.3)	20 (1.2)	23 (1.8)	17 (2.5)	12 (2.9)	8 (5.4)

ED, emergency department; ICS, inhaled corticosteroid; LABA, long-acting B<sub>2</sub>-agonist; SABA, short-acting B<sub>2</sub>-agonists  
\*(fluticasone equivalent, µg/d)

**Table 2.** Prevalence and crude ORs of LBW, PB, and SGA according to the average daily dose of ICS\* and LABA use during pregnancy

	LBW		PB		SGA	
	n (%)	OR (95% CI)	n (%)	OR (95% CI)	n (%)	OR (95% CI)
LABA						
None	515 (7.7)	Reference	641 (9.5)	Reference	895 (13.3)	Reference
LABA	55 (8.5)	1.05 (0.79-1.41)	63 (9.7)	0.99 (0.75-1.31)	98 (15.1)	1.13 (0.90-1.42)
Daily ICS dose (µg/d)						
None	239 (7.5)	Reference	305 (9.6)	Reference	404 (12.7)	Reference
>0–62.5	102 (6.2)	0.80 (0.63-1.02)	133 (8.1)	0.81 (0.66-1.00)	201 (12.2)	0.95 (0.79-1.13)
>62.5–125	106 (8.1)	1.10 (0.87-1.40)	130 (10.0)	1.06 (0.86-1.32)	190 (14.6)	1.18 (0.98-1.42)
>125–250	64 (9.3)	1.24 (0.93-1.65)	73 (10.6)	1.14 (0.87-1.49)	99 (14.4)	1.17 (0.92-1.48)
>250–500	41 (10.0)	1.34 (0.95-1.89)	45 (11.0)	1.20 (0.87-1.66)	68 (16.6)	1.35 (1.01-1.79)
>500	18 (12.2)	1.66 (1.01-2.73)	18 (12.2)	1.13 (0.65-1.97)	31 (20.9)	1.80 (1.19-2.71)

ICS, inhaled corticosteroid; LABA, long-acting B<sub>2</sub>-agonist; LBW, low birth weight; OR, odds ratio; PB, preterm birth; SGA, small for gestational age; 95% CI, 95% confidence interval

\*(fluticasone equivalent, µg/d)

**Table 3.** Adjusted ORs of LBW, BP, and SGA related to the average daily dose of ICS and LABA use during pregnancy

	LBW	PB	SGA
	Adjusted OR* (95% CI)		
LABA	0.81 (0.58–1.12)	0.84 (0.61–1.15)	0.92 (0.70–1.20)
Daily ICS dose**			
None	Reference	Reference	Reference
>0–62.5	0.70 (0.53–0.90)	0.77 (0.61–0.95)	0.91 (0.76–1.09)
>62.5–125	1.03 (0.79–1.34)	1.08 (0.87–1.35)	1.15 (0.95–1.39)
>125–250	1.18 (0.83–1.67)	1.23 (0.91–1.66)	1.12 (0.87–1.45)
>250–500	1.20 (0.81–1.78)	1.28 (0.90–1.82)	1.26 (0.91–1.76)
>500	1.57 (0.86–2.87)	1.45 (0.76–2.80)	1.50 (0.92–2.44)
<b>Maternal characteristics</b>			
Age (years)			
<18	1.24 (0.67–2.29)	1.44 (0.84–2.46)c	1.58 (1.01–2.46)
18–34	Reference	Reference	Reference
>34	1.40 (1.09–1.79)	1.34 (1.07–1.67)c	1.18 (0.97–1.44)
Receipt of social assistance	1.80 (1.49–2.18)	1.49 (1.26–1.76)c	1.45 (1.25–1.67)
Rural residence	1.35 (1.08–1.69)	Not retained	1.21 (1.02–1.44)
<b>Maternal chronic conditions</b>			
Cystic fibrosis of the pancreas	Not retained	Not retained	Not retained
Antiphospholipid syndrome	Not retained	2.99 (1.18–7.55)	Not retained
<b>Pregnancy-related variables</b>			
Gestational diabetes	0.70 (0.50–0.97)c	Not retained	0.63 (0.49–0.81)
Eclampsia/preeclampsia	3.75 (2.65–5.32)	3.34 (2.38–4.68)c	1.68 (1.19–2.37)
Anemia	Not retained	Not retained	0.60 (0.48–0.75)
Fetal-maternal hemorrhage	3.83 (1.30–11.3)c	3.59 (1.10–11.75)	Not retained
Vaginal bleeding	1.65 (1.26–2.16)	1.98 (1.56–2.51)	Not retained
Placental conditions	1.70 (1.19–2.43)	1.65 (1.21–2.25)	1.39 (1.02–1.90)
Placenta abruption	3.14 (2.15–4.57)	2.66 (1.91–3.72)	Not retained
<b>Asthma-related variables</b>			
SABA (doses/wk)		Not retained	Not retained
0	Reference		

>0-3	1.15 (0.90–1.47)c		
>3	1.18 (0.90–1.55)c		
Severity of asthma prior to pregnancy	Not retained		
Mild		Reference	Reference
Moderate		0.88 (0.68–1.13)c	1.05 (0.85–1.29)c
Severe		0.71 (0.47–1.08)c	1.29 (0.96–1.74)c

c, confounder; ICS, inhaled corticosteroid; LABA, long-acting B<sub>2</sub>-agonist; LBW, low birth weight; OR, odds ratio; PB, preterm birth; SABA, short-acting B<sub>2</sub>-agonist; SGA, small for gestational age; 95% CI, 95% confidence interval

Not retained: variable not acting as a confounder or determinant of the outcome.

\*The adjusted models, specific to each outcome, include LABA, ICS and all variables acting as confounders or determinants of the outcome.

\*\* (fluticasone equivalent, µg/d)

### Competing interests

"All authors have completed the Unified Competing Interest form at [www.icmje.org/coi\\_disclosure.pdf](http://www.icmje.org/coi_disclosure.pdf) (available on request from the corresponding author) and declare: LB, BC had financial support for the submitted work from the Canadian Institutes of Health and Iris-Québec; BC has a doctoral training award from the Fonds de recherche du Québec – santé; LB has received research grants from Genentech; BC has received research grants from Novartis, Sanofi, Eli Lilly, NovoNordisk; MFB has received research grants from GlaxoSmithKline, AstraZeneca, Sanofi, Eli Lilly and NovoNordisk; CL has been paid for delivering educational presentations for AstraZeneca; PL has been paid for delivering educational presentations for GlaxoSmithKline, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Merck, Novartis; MFB has received payment from GlaxoSmithKline and AstraZeneca for the development of educational presentations; CL does consultancy for AstraZeneca and GlaxoSmithKline; no other relationships or activities that could appear to have influenced the submitted work."

### Funding

This study was funded through grants received from the Canadian Institutes of Health Research and IRIS-Québec. The supporting source had no involvement in study design; data

collection, analysis, or interpretation; the writing of the report; or the decision to submit the report for publication.

## REFERENCES

1. Kwon HL, Triche EW, Belanger K, et al. The epidemiology of asthma during pregnancy: prevalence, diagnosis, and symptoms. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2006;26:29-62.
2. Bakhireva LN, Schatz M, Jones KL, et al. Asthma control during pregnancy and the risk of preterm delivery or impaired fetal growth. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2008;101:137-43.
3. From the Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2011. Available from: <http://www.ginasthma.org/>. Accessed 20121221.
4. Murphy VE, Clifton VL, Gibson PG. Asthma exacerbations during pregnancy: incidence and association with adverse pregnancy outcomes. *Thorax*. 2006;61:169-76.
5. NAEPP expert panel report. Managing asthma during pregnancy: recommendations for pharmacologic treatment-2004 update. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115:34-46.
6. National Heart Lung and Blood Institute. Expert Panel Report 3: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma (2007). Available at [www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/](http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/). Accessed 20120829.
7. Bracken MB, Triche EW, Belanger K, et al. Asthma Symptoms, Severity, and Drug Therapy: A Prospective Study of Effects on 2205 Pregnancies. *Obstet Gynecol*. 2003;102:739-52.
8. Clifton VL, Rennie N, Murphy VE, et al. Effect of inhaled glucocorticoid treatment on placental 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 activity and neonatal birthweight in pregnancies complicated by asthma. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2006;46:136-40.
9. Alexander S, Dodds L, Armson BA. Perinatal outcomes in women with asthma during pregnancy. *Obstet Gynecol*. 1998;92:435-40.
10. Bakhireva LN, Jones KL, Schatz M, et al. Asthma medication use in pregnancy and fetal growth. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;116:503-9.
11. Dombrowski MP, Schatz M, Wise R, et al. Randomized trial of inhaled beclomethasone dipropionate versus theophylline for moderate asthma during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;190:737-44.
12. Hodyl NA, Stark MJ, Osei-Kumah A, et al. Fetal Glucocorticoid-regulated Pathways Are Not Affected by Inhaled Corticosteroid Use for Asthma during Pregnancy. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183:716-22.

13. Hodyl NA, Wyper H, Osei-Kumah A, et al. Sex-specific associations between cortisol and birth weight in pregnancies complicated by asthma are not due to differential glucocorticoid receptor expression. *Thorax*. 2010;65:677-83.
14. Namazy J, Schatz M, Long L, et al. Use of inhaled steroids by pregnant asthmatic women does not reduce intrauterine growth. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113:427-32.
15. Schatz M, Dombrowski MP, Wise R, et al. The relationship of asthma medication use to perinatal outcomes. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113:1040-5.
16. Schatz M, Zeiger RS, Harden K, et al. The safety of asthma and allergy medications during pregnancy. *J Allergy Clin Immunol*. 1997;100:301-6.
17. Kramer MS, Platt RW, Wen SW, et al. A new and improved population-based Canadian reference for birth weight for gestational age. *Pediatrics*. 2001;108:E35.
18. Lee PA, Chernausek SD, Hokken-Koelega ACS, et al. International Small for Gestational Age Advisory Board consensus development conference statement: management of short children born small for gestational age. *Pediatrics*. 2003;111:1253-61.
19. Blais L, Beauchesne MF, Rey E, et al. Use of inhaled corticosteroids during the first trimester of pregnancy and the risk of congenital malformations among women with asthma. *Thorax*. 2007;62:320-8.
20. Martel MJ, Rey E, Beauchesne MF, et al. Use of short-acting beta-agonists during pregnancy and the risk of pregnancy-induced hypertension. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119:576-82.
21. Firoozi F, Lemiere C, Beauchesne M-F, et al. Development and validation of database indexes of asthma severity and control. *Thorax*. 2007;62:581-7.
22. Schneeweiss S, Glynn RJ, Tsai EH, et al. Adjusting for unmeasured confounders in pharmacoepidemiologic claims data using external information: the example of COX2 inhibitors and myocardial infarction. *Epidemiology*. 2005;16:17-24.
23. Institut de la statistique du Québec. Naissances selon la durée de la grossesse et le poids à la naissance, Québec, 1980-2009. Available from: [www.stat.gouv.qc.ca/donstat/societe/demographie/naisn\\_decés/naissance/418.htm](http://www.stat.gouv.qc.ca/donstat/societe/demographie/naisn_decés/naissance/418.htm) Accessed 20120829.
24. Murphy VE, Namazy JA, Powell H, et al. A meta-analysis of adverse perinatal outcomes in women with asthma. *BJOG*. 2011;118:1314-23.

25. Murphy VE, Zakar T, Smith R, et al. Reduced 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 activity is associated with decreased birth weight centile in pregnancies complicated by asthma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:1660-8.
26. Jana N, Vasishta K, Saha SC, et al. Effect of bronchial asthma on the course of pregnancy, labour and perinatal outcome. *J Obstet Gynaecol.* 1995;21:227-32.
27. Firoozi F, Lemiere C, Ducharme FM, et al. Effect of maternal moderate to severe asthma on perinatal outcomes. *Respir Med.* 2010;104:1278-87.
28. Firoozi F, Lemièrè C, Beauchesne M-F, et al. Impact of maternal asthma on perinatal outcomes: a two-stage sampling cohort study. *Eur J Epidemiol.* 2012;27:205-14.
29. Bloom S, Sheffield J, McIntire D, et al. Antenatal dexamethasone and decreased birth weight. *Obstet Gynecol.* 2001;97:485-90.
30. Powell H, Murphy VE, Taylor DR, et al. Management of asthma in pregnancy guided by measurement of fraction of exhaled nitric oxide: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet.* 2011;378:983-90.
31. Lougheed MD, Lemiere C, Ducharme FM, et al. Canadian Thoracic Society 2012 guideline update: diagnosis and management of asthma in preschoolers, children and adults. *Can Respir J.* 2012;19:127-64.

## **5.1.2 Analyses non publiées**

### **5.1.2.1 Comparaison de la cohorte complète et du sous-groupe des femmes sans exacerbation**

Les résultats de l'analyse comparant le sous-groupe des femmes sans exacerbation modérée à sévère (n=6057) (durant la grossesse) à la cohorte complète sont présentés au tableau 5.1.2.1 (page 93). Globalement, les résultats ne sont pas concluants. Le sous-groupe sans exacerbation modérée à sévère ne montre pas une tendance claire vers des OR plus faibles avec les plus hautes doses de CSI tel que postulé si un biais de confusion est présent dans l'analyse de la cohorte complète. Cette diminution des OR est présente pour la catégorie de doses de 250-500 ug pour les trois issues mais l'inverse (une augmentation des OR) est observé pour la catégorie de dose la plus importante (> 500 ug) pour les issues de FPN et prématurité. Pour la prise de LABA, une diminution des OR pour le sous-groupe sans exacerbation modérée à sévère était également attendue de façon similaire à l'analyse par dose de CSI mais aucun effet marqué n'a été observé.

Tableau 5.1.2.1 OR ajustés de FPN, prématurité et PAG en fonction de la dose de CSI et de la prise de BALA pour la cohorte complète et pour le sous-groupe sans exacerbation modérée à sévère

	FPN		Prématurité		PAG	
	Cohorte complète	Sous-groupe sans exa.	Cohorte complète	Sous-groupe sans exa.	Cohorte complète	Sous-groupe sans exa.
	OR (IC 95%)					
Dose de CSI <sup>b</sup>						
Aucune	Référence	Référence	Référence	Référence	Référence	Référence
>0–62.5	0.70 (0.53–0.90)	0.82 (0.64–1.07)	0.77 (0.61–0.95)	0.83 (0.65–1.05)	0.91 (0.76–1.09)	0.90 (0.73–1.11)
>62.5–125	1.03 (0.79–1.34)	1.20 (0.91–1.57)	1.08 (0.87–1.35)	1.09 (0.85–1.40)	1.15 (0.95–1.39)	1.12 (0.89–1.41)
>125–250	1.18 (0.83–1.67)	1.38 (0.97–1.97)	1.23 (0.91–1.66)	1.21 (0.86–1.71)	1.12 (0.87–1.45)	1.10 (0.80–1.51)
>250–500	1.20 (0.81–1.78)	0.94 (0.58–1.51)	1.28 (0.90–1.82)	0.92 (0.58–1.46)	1.26 (0.91–1.76)	1.17 (0.79–1.74)
>500	1.57 (0.86–2.87)	1.76 (0.84–3.66)	1.45 (0.76–2.80)	1.81 (0.89–3.68)	1.50 (0.92–2.44)	1.42 (0.80–2.52)
BALA	0.81 (0.58–1.12)	0.83 (0.56–1.23)	0.84 (0.61–1.15)	0.91 (0.63–1.31)	0.92 (0.70–1.20)	1.06 (0.77–1.45)

BALA = bêta<sub>2</sub>-agonistes à longue action; CSI = corticostéroïdes inhalés; Exa = exacerbation; FPN = faible poids à la naissance; IC = intervalle de confiance; OR = odds ratio; PAG = petit pour âge gestationnel.

<sup>a</sup>Modèles réduits

<sup>b</sup>Équivalent fluticasone, µg/jour

Exacerbation: visite à l'urgence ou hospitalisation pour asthme, prise de corticostéroïde oral durant la grossesse.

Les variables incluses dans les modèles du sous-groupe sans exacerbation modérée à sévère du tableau 5.1.2.1 (page 93) sont:

Modèle de FPN: âge de la mère à l'accouchement, prestataire de la sécurité du revenu, lieu de résidence, désordres utérins, diabète gestationnel, éclampsie/pré-éclampsie, saignements vaginaux, hémorragie fœto-maternelle, complications placentaires, décollement placentaire, corticostéroïdes intranasaux

Modèle de prématurité: prestataire de la sécurité du revenu, éclampsie/pré-éclampsie, saignements vaginaux, hémorragie fœto-maternelle, complications placentaires, décollement placentaire, sévérité de l'asthme dans l'année précédant la grossesse.

Modèle de PAG: âge de la mère à l'accouchement, prestataire de la sécurité du revenu, lieu de résidence, diabète gestationnel, éclampsie/pré-éclampsie, anémie, utilisation de BACA (doses par semaine), antagonistes des leucotriènes.

### 5.1.2.2 Comparaison du modèle complet et d'un modèle excluant les pathologies de la mère

Les résultats très semblables du modèle complet et du modèle excluant les pathologies maternelles, présentés au tableau 5.1.2.2 (page 95) indiquent que l'inclusion des pathologies maternelles comme confondants est adéquat.

Tableau 5.1.2.2 OR ajustés de FPN, prématurité et PAG en fonction de la dose de CSI et de la prise de BALA pour le modèle complet et pour le modèle excluant les pathologies de la mère

	FPN		Prématurité		PAG	
	Modèle complet	Modèle excluant les pathologies de la mère	Modèle complet	Modèle excluant les pathologies de la mère	Modèle complet	Modèle excluant les pathologies de la mère
	OR (IC 95%)					
BALA	0.84 (0.60–1.17)	0.87 (0.63–0.21)	0.85 (0.62–1.18)	0.91 (0.66–1.24)	0.85 (0.62–1.18)	0.93 (0.71–1.22)
Dose de CSI <sup>a</sup>						
Aucune	Référence	Référence	Référence	Référence	Référence	Référence
>0–62.5	0.72 (0.55–0.94)	0.76 (0.59–0.99)	0.78 (0.61–0.99)	0.82 (0.65–1.04)	0.78 (0.61–0.99)	0.89 (0.73–1.09)
>62.5–125	1.07 (0.82–1.40)	1.08 (0.83–1.4)	1.07 (0.84–1.36)	1.08 (0.85–1.37)	1.07 (0.84–1.36)	1.13 (0.92–1.38)
>125–250	1.24 (0.87–1.77)	1.21 (0.85–1.73)	1.18 (0.85–1.65)	1.18 (0.85–1.64)	1.18 (0.85–1.65)	1.11 (0.84–1.46)
>250–500	1.27 (0.85–1.91)	1.31 (0.88–1.95)	1.24 (0.85–1.82)	1.28 (0.88–1.87)	1.24 (0.85–1.82)	1.23 (0.87–1.75)
>500	1.73 (0.89–3.37)	1.68 (0.88–3.2)	1.38 (0.69–2.77)	1.44 (0.74–2.80)	1.38 (0.69–2.77)	1.48 (0.9–2.44)

BALA = bêta<sub>2</sub>-agonistes à longue action; CSI = corticostéroïdes inhalés; Exa = exacerbation; FPN = faible poids à la naissance; IC = intervalle de confiance; OR = odds ratio; PAG = petit pour âge gestationnel.

<sup>a</sup>Équivalent fluticasone, µg/jour

### **5.1.2.3 Prise de BALA durant le troisième trimestre et risque de prématurité**

Une analyse de l'impact de la prise de BALA durant le troisième trimestre sur le risque de prématurité a été publiée sous forme d'abrégé.<sup>(187)</sup> Cette analyse avait également comme objectif, la comparaison des résultats d'un modèle GEE avec un modèle de Cox pour données groupées (considéré comme le « gold standard »). L'analyse a été réalisée à partir des 7376 grossesses de la cohorte. De ces grossesses, 62 accouchements ont eu lieu au deuxième trimestre et 643 accouchements sont survenus au troisième trimestre, avant la 37<sup>ième</sup> semaine. Par modèle GEE, l'OR évaluant la prématurité en fonction de l'exposition aux BALA est de 0,86 (IC 95%: 0.58-1.27) alors que par modèle de Cox, le rapport de risque instantané est de 1,02 (IC 95%: 0.71-1.47). Les données montrent que l'impact sur la prématurité de l'exposition aux BALA au troisième trimestre est semblable à l'exposition durant l'ensemble de la grossesse lors d'analyse par GEE. Les données montrent également que l'analyse de survie donne des résultats légèrement différents de l'analyse par GEE.

## **5.2. Article des comparaisons inter-CSI et inter-BALA:**

### **Relative perinatal safety of salmeterol versus formoterol and fluticasone versus budesonide use during pregnancy**

Publié dans *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* 2014; 112(5): 459-64.

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

## **Relative perinatal safety of salmeterol versus formoterol and fluticasone versus budesonide use during pregnancy**

Benoit Cossette, M.Sc.,<sup>1,2</sup> Marie-France Beauchesne, Pharm.D.,<sup>1,2,3,4</sup> Amélie Forget, M.Sc.,<sup>1,5</sup> Catherine Lemière, MD.,<sup>5,6</sup> Pierre Larivée, MD.,<sup>3,7</sup> Évelyne Rey, MD.,<sup>6,8</sup> and Lucie Blais, PhD.<sup>1,3,4,5</sup>

1. Faculty of Pharmacy, Université de Montréal, Montréal, Canada, H3C 3J7
2. Pharmacy Department, Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke, Sherbrooke, Canada, J1H 5N4
3. Centre de recherche Clinique Étienne-Le Bel, Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke, Sherbrooke, Canada, J1H 5N4
4. Endowment Chair, AstraZeneca in Respiratory Health, Montréal, Canada, H3C 3J7
5. Research Center, Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal, Montréal, Canada, H4J 1C5
6. Faculty of Medicine, Université de Montréal, Montréal, Canada, H3C 3J7
7. Faculty of Medicine, Université de Sherbrooke, Sherbrooke, Canada, J1H 5N4
8. Department of Obstetrics and Gynecology and Research Center, Centre hospitalier universitaire Ste-Justine, Montréal, Canada, H3T 1C5

Correspondence and requests for reprints should be addressed to: Lucie Blais, Université de Montréal, Faculté de pharmacie, C.P. 6128, Succursale Centre-ville, Montréal, Québec, Canada, H3C 3J7; Tel: 514-346-1110, ext. 3786. Fax: 514-343-6057.

### **Funding information**

This study was funded through grants received from the Canadian Institutes of Health Research and IRIS-Québec. The supporting source had no involvement in study design; data collection, analysis, or interpretation; the writing of the report; or the decision to submit the report for publication.

**Contributors:** LB, BC, M-FB, and AF conceived and designed the study and contributed to data analysis. LB and BC wrote the manuscript. LB acquired the funding. All authors interpreted the data, revised the manuscript, had access to complete study data, and had

authority over manuscript preparation as well as approval of the final version and the decision to submit for publication.

## **Abstract**

**Background:** Recent asthma guidelines endorse the safety of mild to moderate doses of long-acting  $\beta_2$ -agonists (LABAs) and inhaled corticosteroids (ICSs) when required to control asthma during pregnancy yet do not state a preferred medication within each class.

**Objectives:** The objective of this study is to estimate the relative perinatal safety with the use of fluticasone and budesonide (ICSs) and that of salmeterol and formoterol (LABAs) during pregnancy.

**Methods:** A sub-cohort of pregnancies from asthmatic women was selected from health-care administrative databases of Quebec, Canada. Low birth weight (LBW), was defined as weight <2500 g; preterm birth (PB), as delivery before 37 weeks of gestation; and small for gestational age (SGA) as a birth weight below the 10<sup>th</sup> percentile. The impact of treatment with salmeterol versus formoterol and fluticasone versus budesonide on the outcomes was determined with generalized-estimating-equation models.

**Results:** The LABA and ICS sub-cohorts were composed of 547 (385 salmeterol and 162 formoterol users) and 3798 (3190 fluticasone and 608 budesonide users) pregnancies, respectively. No statistically significant differences were observed for LBW, (odds ratio (OR), 0.91, 95% CI, 0.44-1.88), PB (OR, 1.11, 95% CI, 0.56-2.23), and SGA (OR, 1.16, 95% CI, 0.67-2.02) newborns between women exposed to salmeterol versus formoterol, nor were they found between women exposed to fluticasone versus budesonide (LBW: OR, 1.08, 95% CI, 0.76-1.52; PB: OR, 1.07, 95% CI, 0.78-1.49; SGA, OR: 1.10, 95% CI, 0.85-1.44).

**Conclusions:** This study does not provide evidence of greater perinatal safety for one ICS or one LABA over the other.

## **Introduction**

Asthma is one of the most common potentially serious medical conditions encountered during pregnancy, affecting 3.7 to 8.4% of pregnancies.<sup>1,2</sup> Current asthma guidelines emphasize the safety of asthma medications compared to the risk of poorly controlled asthma for the fetus, since uncontrolled asthma during pregnancy was found to be associated with increased risks of perinatal complications.<sup>3-9</sup> Inhaled corticosteroids (ICSs) are recommended as first-line

controller medication for all levels of asthma severity, while long-acting  $\beta_2$ -agonists (LABAs) are recommended as an add-on controller therapy to treat moderate to severe asthma during pregnancy.

No asthma guidelines recommend a specific LABA medication during pregnancy, likely due to the absence of comparative data on this more recently introduced class of medication.<sup>10</sup> On the other end, two out of four asthma guidelines with specific pregnancy information, recommend budesonide as the preferred ICS because of the preponderance of safety data for this medication,<sup>8,9</sup> while the other two<sup>4,6</sup> published more recently (2012) did not specify a preferred ICS. The published ICS safety data during pregnancy consist primarily of analyses<sup>11-18</sup> combining all ICS drugs in one category, although some studies reported direct comparisons of ICSs.<sup>19-21</sup> Bakhireva et al. (based on 438 pregnant asthmatic women) found no significant differences in the prevalence of small for gestational age (SGA) or mean birth weight between users of beclomethasone, budesonide, or fluticasone and control groups of non-asthmatics and users of short-acting  $B_2$ -agonists (SABAs) without other asthma medications.<sup>19</sup> Namazy et al. (based on 376 pregnant asthmatic women) found no significant differences in the prevalence of SGA or mean birth weight in direct comparisons between users of beclomethasone, budesonide, or fluticasone.<sup>20</sup> These studies had limited sample sizes with the possibility of an undetected increased risk (e.g., prevalence of SGA of 9.3% and 7.6% for budesonide and fluticasone, respectively, in the Namazy et al. study).<sup>20</sup> Clifton et al. found a significant reduction in birth weight and length centile in users of the fluticasone/salmeterol (n=9) combination compared to budesonide (n=14), but no significant difference when fluticasone (n=18) was compared to budesonide.<sup>21</sup> While the guidelines are clear on the benefits of LABA and ICS treatment during pregnancy, additional information is required to determine if a drug within each class is associated with a better safety profile.

The purpose of this study was to estimate the prevalence of low birth weight (LBW), preterm birth (PB) and small for gestational age (SGA) associated with the pregnancy use of salmeterol as compared to formoterol (LABA) and that of fluticasone as compared to budesonide (ICS). These four medications were chosen because they are the most widely used in their respective classes, and because information on their relative safety is lacking.<sup>10,22</sup>

## **Materials and Methods**

### **Study Design**

A cohort of pregnancies from asthmatic women and their newborns was formed from the linkage of two administrative databases in Quebec: the Régie de l'assurance-maladie du Québec (RAMQ) database with data on medication prescriptions filled in community pharmacies, outpatient medical visits, emergency-department visits, medical procedures, and hospitalizations, and the MED-ECHO database with information on hospitalizations. This cohort has been described in detail elsewhere.<sup>10</sup> Briefly, the cohort inclusion criteria were (1) singleton delivery (live or stillbirth) between 1998 and 2008, (2) women aged  $\leq 45$  years at delivery, (3) women with  $\geq 1$  diagnosis of asthma (International Classification of Diseases [ICD], ICD-9 code: 493 [except 493.2] or ICD-10 code: J45) and  $\geq 1$  prescription for an asthma medication filled in the year before or during pregnancy, and (4) women covered by the RAMQ drug insurance plan for at least one year before and throughout pregnancy. Exclusion criteria included use of theophylline, cromoglycate, nedocromil, or ketotifen (45 pregnancies). We selected two separate sub-cohorts from this cohort: the LABA sub-cohort was composed of women who used a single LABA medication (salmeterol or formoterol), while the ICS sub-cohort was composed of women who used a single ICS medication (fluticasone or budesonide) during pregnancy. The ICS sub-cohort could include LABA users, while all pregnancies in the LABA sub-cohort were also exposed to ICSs.

### **Perinatal Outcomes**

LBW was defined as a birth weight  $< 2500$  g, SGA as a birth weight below the 10<sup>th</sup> percentile for gestational age and gender using Canadian standards,<sup>23,24</sup> and PB as delivery before 37 weeks of gestation.

### **Medication Exposure during Pregnancy**

Exposure to LABA (salmeterol versus formoterol as reference) and ICS (fluticasone versus budesonide as reference) medications during pregnancy was assessed with prescription renewals recorded in the RAMQ databases. Women were considered as exposed to LABA or ICS medication if they filled at least one prescription during pregnancy or filled a prescription prior to pregnancy that overlapped with the pregnancy.

### **Potential Confounders**

Twenty risk factors of LBW, PB, and SGA identified in the literature were considered as potential confounders. They have been described in detail elsewhere.<sup>10</sup> As a marker of asthma severity, we also considered the average daily dose of ICS (in fluticasone-propionate equivalent) taken during pregnancy measured with an algorithm based on prescription renewals that we developed and used in previous studies.<sup>25,26</sup> The ICS daily dose was categorized as low (>0–250 µg/d), moderate (>250–500 µg/d), or high (> 500 µg/d) according to the Global Initiative for Asthma guidelines.<sup>6</sup>

### **Statistical Analysis**

Given the sample size of the cohort, an alpha of 0.05 and the prevalence of the outcomes, the study would have 80% power to detect an OR ranging from 1.89 to 2.16 for the LABA sub-cohort, and from 1.36 to 1.48 for the ICS sub-cohort, according to the outcome under study. Descriptive statistics were used to compare the characteristics of the pregnancies and the prevalence of perinatal outcomes between the assessed medications. In the main analysis, we used logistic regression models to estimate crude and adjusted ORs for LBW, PB, and SGA, comparing salmeterol to formoterol use in the most recent pregnancy because there were too few women with more than one pregnancy for the generalized-estimating-equation model to converge. A separate regression model was used for each outcome. A generalized-estimating-equation model was used to compare fluticasone to budesonide in order to account for multiple pregnancies for the same women.<sup>27</sup> The final reduced models were obtained by a backward selection strategy that started with LABA or ICS medications and all potential confounding variables, and kept in the model variables that were found to act as confounders (a change of at least 10% in at least one OR associated with LABAs or ICSs after the variable was removed from the model) or those that were significantly associated with the outcome (p-value <.05).<sup>28</sup> Power calculations were performed with GPower, version 3.1.<sup>29</sup> All other analyses were performed with SAS, version 9.2 (SAS Institute, Cary, NC).

### **Ethics approval**

Approval was obtained from the Commission d'accès à l'information du Québec prior to requesting and linking the information from the MED-ECHO and the RAMQ databases. This study, conducted in accordance with the amended Declaration of Helsinki, was approved by the ethics committees of Hôpital du Sacré-Coeur (approval number:2010-06-49) de Montréal and the Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (approval number:10-092).

## Results

### LABA Sub-cohort

Figure 1 provides the selection process for the LABA sub-cohort, while table 1 presents the pregnancy characteristics for the formoterol (n=162) and salmeterol (n=385) groups. The prevalence of LBW, PB, and SGA newborns was 7.9%, 9.0%, and 14.1%, respectively, in the LABA sub-cohort. In the salmeterol compared to the formoterol group, women were more likely to be social-assistance recipients, live in an urban neighborhood, take >3 doses of SABA / week, take a leukotriene receptor antagonist, be severe asthmatics, have at least one ED visit or hospitalization for asthma during pregnancy, and less likely to be aged <18 or >34, take a nasal corticosteroid, be diagnosed with uterine defects, or have an infection. The mean number of filled prescriptions during pregnancy was similar between the salmeterol (3.2, SD:2.6) and formoterol (3.6, SD:3.0) groups. Table 2 presents the crude while table 3 describes the adjusted ORs, for the associations between LABAs and perinatal outcomes. In table 3, all the adjusted associations were non-statistically significant, with the largest difference seen for SGA with an adjusted OR of 1.16 (95% CI: 0.67-2.02) for salmeterol compared to formoterol.

### ICS Sub-cohort

Figure 1 presents the selection process of the ICS sub-cohort and Table 2 the pregnancy characteristics for the budesonide (n=608) and fluticasone (n=3190) groups. In this sub-cohort, the prevalence of LBW, PB, and SGA newborns was 8.0%, 9.5%, and 14.1%, respectively. In the fluticasone compared to the budesonide group, a lower proportion of women were aged <18 or >34, used LABAs and >3 doses of SABA / week, and a higher proportion were social-assistance recipients and had at least one ED visit or hospitalization for asthma during pregnancy. The ICS exposure, by dose (fluticasone equivalent) categories, was very similar between the groups. Table 2 presents the crude while table 3 describes the adjusted ORs, for the associations between ICSs and perinatal outcomes. As per the LABA data, all the adjusted associations presented in table 3 were non-statistically significant, with the largest difference seen for SGA with an adjusted OR of 1.10 (95% CI: 0.85-1.44) for fluticasone compared to budesonide.

## Discussion

In this cohort study, we found no statistically significant differences in the prevalence of LBW, PB, and SGA between women exposed to salmeterol and those exposed to formoterol, nor between women exposed to fluticasone and those exposed to budesonide during pregnancy. Because of its size, and since it is the first comparative evaluation of the perinatal risks of salmeterol and formoterol, this study adds valuable evidence about the lack of safety differences between the compared molecules. This lack of safety differences implies that a woman with well-controlled asthma before pregnancy do not have to consider switching to another LABA or ICS upon becoming pregnant. The results are of particular interest for the LABAs for which there are very little perinatal safety data and that are being increasingly used during pregnancy, partially due to their availability in combination products with an ICS.

Our study has some limitations that should be taken into account in interpreting the results. Given the study's power, a significant difference—should one exist—might have been missed, particularly for the LABA sub-cohort. However, obviating that possibility would require increasing the LABA sub-cohort's size to 10,000 pregnancies to achieve 80% power to detect the largest observed adjusted OR.(i.e., 1.16 for the SGA outcome). Some risk factors could not be controlled for in the analysis because of incomplete reporting (i.e., poor maternal nutrition, obesity, alcohol abuse, and others) or complete absence (folic-acid use) of the condition in the databases. Moreover, we did not have any information on smoking status, but there are no data to indicate that women taking a particular LABA or ICS drug will be more or less likely to smoke than users of the other drug. Finally, we did not evaluate the prevalence of congenital malformations.

The main strength of our study over some previous studies is the larger sample size, which reduces the possibility of falsely concluding that there are no differences in the prevalence of the perinatal outcomes between drugs. Other strengths of our study are the inclusion of multiple potential confounders, medication-exposure assessment from data prospectively collected independently of the outcomes and recorded in electronic pharmacy records (avoidance of recall bias and missing data), and the use of previously validated algorithms to measure asthma control and severity.<sup>30</sup>

We found no direct or indirect comparisons of the impact on perinatal outcomes of the use of different LABA medications during pregnancy. In our study, as in other studies, no statistically significant differences in the prevalence of LBW, PB, and SGA were found within the ICS class. Bakhireva et al. found a prevalence of SGA of 1.4% (an unlikely result) with a mean adjusted birth weight of full-term infants of 3425 g for women exposed to budesonide (n=57), 7.0% and 3564 g for fluticasone (n=233), and 7.5% and 3598 g for beclomethasone (n=96), all of which are statistically non-significant differences compared to the control groups of non-asthmatics and users of SABA without other asthma medications.<sup>19</sup> There were, however, no direct comparisons between drugs. Namazy et al. found a SGA prevalence of 9.3% with a mean birth weight of 3393 g for women exposed to budesonide during pregnancy (n=43), 7.6% and 3428 g for fluticasone (n=132), and 6.0% and 3421 g for beclomethasone (n=201).<sup>20</sup> They found no statistically significant differences between ICS molecules for SGA and between users and non-users of each drug for mean birth weight. For the comparison of fluticasone and budesonide, given the sample size of the cohorts, an alpha of 0.05 and the prevalence of SGA, the studies by Bakhireva<sup>19</sup> and Namazy<sup>20</sup> would have 80% power to detect an OR of 2.35 and 3.40, respectively. Clifton et al. found a significant reduction in birth-weight centile (BWC) and length centile (LC) in women using fluticasone/salmeterol (BWC:34.8; LC:51.0) compared to budesonide (BWC:74.0; LC:88.9), but no significant difference was observed in comparing budesonide to fluticasone (BWC:53.6; LC:74.1).<sup>21</sup> They also found that the activity of the placental enzyme 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase, which metabolizes corticosteroids, was increased with the use of budesonide compared to the control group formed of non-asthmatics, while no increased activity was observed with fluticasone.<sup>21</sup>

Our study is of interest to pregnant asthmatic women and those who treat them as well as to health professionals who write asthma guidelines. The study indicates that, within the LABA class, formoterol and salmeterol and, within the ICS class, budesonide and fluticasone were associated with similar prevalences of LBW, PB, and SGA. The next step in assessing the pregnancy safety profile of medications within the LABA and ICS classes would be to construct a large multi-provincial/state or multi-country cohort to obtain the required sample size to be able to detect small differences between the molecules.

## **Acknowledgments**

We thank the Régie de l'assurance maladie du Québec and IRIS-Québec for assistance with the data. We are grateful to the Commission d'accès à l'information du Québec for authorizing the study.

## References

- 1 Kwon HL, Triche EW, Belanger K, Bracken MB. The epidemiology of asthma during pregnancy: prevalence, diagnosis, and symptoms. *Immunol Allergy Clin North Am* 2006; 26:29-62
- 2 Clifton VL, Engel P, Smith R, et al. Maternal and neonatal outcomes of pregnancies complicated by asthma in an Australian population. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2009; 49:619-626
- 3 Bakhireva LN, Schatz M, Jones KL, Chambers CD, the Organization of Teratology Information Services Research Group. Asthma control during pregnancy and the risk of preterm delivery or impaired fetal growth. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008; 101:137-143
- 4 British Thoracic Society & Scottish Intercollegiate Guidelines Network. British Guideline on the management of asthma. Date last updated: January 2012. Available at: [www.sign.ac.uk/pdf/sign101.pdf](http://www.sign.ac.uk/pdf/sign101.pdf). Accessed September 26, 2013.
- 5 Blais L, Forget A. Asthma exacerbations during the first trimester of pregnancy and the risk of congenital malformations among asthmatic women. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121:1379-1384.
- 6 Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Global Initiative for Asthma (GINA). Date last updated: 2012. Available at: [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org). Accessed September 26, 2013.
- 7 Murphy VE, Clifton VL, Gibson PG. Asthma exacerbations during pregnancy: incidence and association with adverse pregnancy outcomes. *Thorax* 2006; 61:169-176
- 8 NAEPP expert panel report. Managing asthma during pregnancy: recommendations for pharmacologic treatment-2004 update. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115:34-46
- 9 National Heart Lung and Blood Institute. Expert Panel Report 3: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. Date last updated: August 5 2008. Available at: [www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma](http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma). Accessed September 26, 2013.
- 10 Cossette B, Forget A, Beauchesne M-F, et al. Impact of maternal use of asthma-controller therapy on perinatal outcomes. *Thorax* 2013; 68:724-730

- 11 Breton MC, Martel MJ, Vilain A, Blais L. Inhaled corticosteroids during pregnancy: A review of methodologic issues. *Respir Med* 2008; 102:862-875
- 12 Blais L, Beauchesne MF, Lemièrè C, Elftouh N. High doses of inhaled corticosteroids during the first trimester of pregnancy and congenital malformations. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124:1229-1234
- 13 Blais L, Firoozi F, Kettani F-Z, et al. Relationship between changes in inhaled corticosteroid use and markers of uncontrolled asthma during pregnancy. *Pharmacotherapy* 2012; 32:202-209
- 14 Breton MC, Beauchesne MF, Lemièrè C, et al. Risk of perinatal mortality associated with asthma during pregnancy: a 2-stage sampling cohort study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010; 105:211-217
- 15 Hodyl NA, Stark MJ, Osei-Kumah A, et al. Fetal Glucocorticoid-regulated Pathways Are Not Affected by Inhaled Corticosteroid Use for Asthma during Pregnancy. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183:716-722
- 16 Hodyl NA, Wyper H, Osei-Kumah A, et al. Sex-specific associations between cortisol and birth weight in pregnancies complicated by asthma are not due to differential glucocorticoid receptor expression. *Thorax* 2010; 65:677-683
- 17 Nelsen LM, Shields KE, Cunningham ML, et al. Congenital malformations among infants born to women receiving montelukast, inhaled corticosteroids, and other asthma medications. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129:251-254
- 18 Vasilakis-Scaramozza C, Aschengrau A, Cabral HJ, Jick SS. Asthma drugs and the risk of congenital anomalies. *Pharmacotherapy* 2013; 33:363-368
- 19 Bakhireva LN, Jones KL, Schatz M, et al. Asthma medication use in pregnancy and fetal growth. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116:503-509
- 20 Namazy J, Schatz M, Long L, et al. Use of inhaled steroids by pregnant asthmatic women does not reduce intrauterine growth. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113:427-432
- 21 Clifton VL, Rennie N, Murphy VE, et al. Effect of inhaled glucocorticoid treatment on placental 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 activity and neonatal birthweight in pregnancies complicated by asthma. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2006; 46:136-140
- 22 Tegethoff M, Greene N, Olsen J, Schaffner E, Meinschmidt G. Inhaled glucocorticoids during pregnancy and offspring pediatric diseases: a national cohort study. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 185:557-563

- 23 Kramer MS, Platt RW, Wen SW, et al. A new and improved population-based Canadian reference for birth weight for gestational age. *Pediatrics* 2001; 108:E35
- 24 Lee PA, Chernausek SD, Hokken-Koelega ACS, Czernichow P, International Small for Gestational Age Advisory Board. International Small for Gestational Age Advisory Board consensus development conference statement: management of short children born small for gestational age. *Pediatrics* 2003; 111:1253-1261
- 25 Blais L, Beauchesne MF, Rey E, Malo JL, Forget A. Use of inhaled corticosteroids during the first trimester of pregnancy and the risk of congenital malformations among women with asthma. *Thorax* 2007; 62:320-328
- 26 Martel MJ, Rey E, Beauchesne MF, et al. Use of short-acting beta-agonists during pregnancy and the risk of pregnancy-induced hypertension. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119:576-582
- 27 Zeger SL, Liang KY, Albert PS. Models for longitudinal data: a generalized estimating equation approach. *Biometrics* 1988; 44:1049-1060
- 28 Greenland S. Modeling and variable selection in epidemiologic analysis. *Am J Public Health* 1989; 79:340-349
- 29 Faul F, Erdfelder E, Lang AG, Buchner A. G\*Power 3: a flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behav Res Methods* 2007; 39:175-191
- 30 Firoozi F, Lemiere C, Beauchesne M-F, Forget A, Blais L. Development and validation of database indexes of asthma severity and control. *Thorax* 2007; 62:581-587

## Tables

**Table 1.** Women's characteristics according to LABA and ICS drug used during pregnancy

	LABA Sub-cohort		ICS Sub-cohort	
	Salmeterol (n=385)	Formoterol (n=162)	Fluticasone (n=3190)	Budesonide (n=608)
	n (%)			
<b>Maternal Characteristics</b>				
Age (years) 18–34	319 (82.9)	126 (77.8)	2656 (83.3)	478 (78.6)
Receipt of social assistance	237 (61.6)	86 (53.1)	1944 (60.9)	304 (50.0)
Urban residence	322 (83.6)	127 (78.4)	2550 (79.9)	471 (77.5)
<b>Maternal Conditions</b>				
Diabetes <sup>a</sup>	71 (18.4)	31 (19.1)	457 (14.3)	95 (15.6)
Hypertension <sup>b</sup>	37 (9.6)	19 (11.7)	290 (9.1)	59 (9.7)
Infection	52 (13.5)	29 (17.9)	462 (14.5)	75 (12.3)
Anemia	60 (15.6)	22 (13.6)	481 (15.1)	75 (12.3)
Eclampsia/pre-eclampsia	17 (4.4)	6 (3.7)	101 (3.2)	20 (3.3)
Vaginal bleeding	48 (12.5)	19 (11.7)	428 (13.4)	63 (10.4)
Uterine defects <sup>c</sup>	52 (13.5)	40 (24.7)	419 (13.1)	87 (14.3)
Placenta abruption	17 (4.4)	5 (3.1)	123 (3.9)	16 (2.6)
Placental conditions <sup>d</sup>	12 (3.1)	7 (4.3)	109 (3.4)	31 (5.1)
<b>Asthma-related Variables</b>				
Severity of asthma prior to pregnancy				
Mild	156 (40.5)	80 (49.4)	2306 (72.3)	436 (71.7)
Moderate	122 (31.7)	56 (34.6)	568 (17.8)	115 (18.9)
Severe	107 (27.8)	26 (16.0)	316 (9.9)	57 (9.4)
During pregnancy				
ICS dose (µg/day) <sup>e</sup>				
0–250	224 (58.2)	103 (63.6)	2788 (87.4)	527 (86.7)
>250–500	107 (27.8)	41 (25.3)	294 (9.2)	62 (10.2)
>500	54 (14.0)	18 (11.1)	108 (3.4)	19 (3.1)
LABA	385 (100)	162 (100)	430 (13.5)	128 (21.1)

SABA (doses/week) <sup>f</sup>				
0	52 (13.5)	42 (25.9)	359 (11.3)	102 (16.8)
>0-3	79 (20.5)	19 (11.7)	1386 (43.4)	133 (21.9)
>3	254 (66.0)	101 (62.3)	1445 (45.3)	373 (61.3)
Leukotriene-receptor antagonists	47 (12.2)	12 (7.4)	72 (2.3)	16 (2.6)
Oral corticosteroids	105 (27.3)	45 (27.8)	502 (15.7)	103 (16.9)
Intranasal corticosteroids	86 (22.3)	49 (30.2)	508 (15.9)	113 (18.6)
≥1 ED visit or hospitalization for asthma	90 (23.4)	31 (19.1)	634 (19.9)	95 (15.6)

---

Abbreviations: ED, emergency department; ICSs, inhaled corticosteroids; LABAs, long-acting  $\beta_2$ -agonist; SABAs, short-acting  $\beta_2$ -agonist.

<sup>a</sup>Includes gestational diabetes.

<sup>b</sup>Includes pregnancy-induced hypertension.

<sup>c</sup>Based on ICD codes with an impact on the course of pregnancy (e.g.: ICD-9 code 654: abnormality of organs and soft tissues of pelvis; ICD-10 code: maternal care for abnormality of pelvic organs).

<sup>d</sup>Placental conditions includes: single umbilical artery, velamentous umbilical cord insertion, bilobate placenta, suboptimal implantation site, placenta previa, placental anomalies, and cord anomalies.

<sup>e</sup>Fluticasone equivalent.

<sup>f</sup>One dose of salbutamol = two inhalations

**Table 2.** Prevalence and crude ORs of LBW, PB, and SGA according to ICS and LABA drug used during pregnancy

	LBW		PB		SGA	
	n (%)	OR (95% CI)	n (%)	OR (95% CI)	n (%)	OR (95% CI)
LABAs						
Salmeterol	31 (8.05)	1.09 (0.55-2.19)	36 (9.35)	1.18 (0.61-2.29)	57 (14.81)	1.23 (0.71-2.13)
Formoterol	12 (7.41)	Reference	13 (8.02)	Reference	20 (12.35)	Reference
ICSs						
Fluticasone	260 (8.15)	1.13 (0.81-1.58)	307 (9.62)	1.16 (0.84-1.59)	455 (14.26)	1.11 (0.86-1.45)
Budesonide	45 (7.40)	Reference	52 (8.55)	Reference	80 (13.16)	Reference

Abbreviations: LBW, low birth weight; PB, preterm birth; SGA, small for gestational age.

Given the sample size of the cohort, an alpha of 0.05 and the prevalence of the outcomes, the study would have 80% power to detect an OR ranging from 1.89 to 2.16 for the LABA sub-cohort, and from 1.36 to 1.48 for the ICS sub-cohort, according to the outcome under study.

**Table 3.** Adjusted ORs (95% CI) of LBW, PB, and SGA related to ICS and LABA drug used during pregnancy

	LABA Sub-cohort <sup>a</sup>			ICS Sub-cohort <sup>a</sup>		
	LBW	PB	SGA	LBW	PB	SGA
Salmeterol versus formoterol	0.91 (0.44-1.88)	1.11 (0.56-2.23)	1.16 (0.67-2.02)			
Fluticasone versus budesonide				1.08 (0.76-1.52)	1.07 (0.78-1.49)	1.10 (0.85-1.44)
<b>Maternal Characteristics</b>						
Age (years) 18–34 versus others	NR	NR	NR	1.38 (1.03-1.86)	1.35 (1.02-1.78)	1.29 (1.02-1.63)
Receipt of social assistance	2.26 (1.09-4.67)	NR	1.87 (1.09-3.19)	2.26 (1.73-2.96)	1.63 (1.28-2.07)	1.32 (1.09-1.60)
Rural residence	NR	NR	NR	1.35 (1.00-1.82)	NR	NR
<b>Maternal Conditions</b>						
Diabetes <sup>b</sup>	NR	NR	0.38 (0.17-0.87)	NR	NR	0.65 (0.48-0.88)
Eclampsia / preeclampsia	8.56 (2.98-24.63)	7.77 (2.88-20.95)	NR	4.77 (3.06-7.43)	3.64 (2.30-5.74)	NR
Anemia	NR	NR	NR	NR	NR	0.53 (0.30-0.72)
Vaginal bleeding	NR	5.38 (2.79-10.37)	NR	NR	2.32 (1.68-3.22)	NR

Uterine defects	NR	NR	NR	1.49 (1.08-2.05)	NR	NR
Placental conditions <sup>c</sup>	NR	3.69 (1.38-9.86)	NR	1.95 (1.17-3.25)	NR	NR
Placenta abruption	5.52 (2.02-15.10)	NR	1.70 (0.63-4.60) <sup>c</sup>	3.92 (2.53-6.08)	2.31 (1.44-3.71)	NR
<b>Asthma-related Variables</b>						
Daily ICS dose <sup>d</sup>			NR	NR	NR	
>0 to 250	Reference	Reference				Reference
>250 to 500	1.54 (0.54-4.40)	1.46 (0.52-4.08)				1.77 (1.15-2.73)
>500	2.75 (1.34-5.65)	2.41 (1.25-4.66)				1.26 (0.94-1.69)

Abbreviations: C, confounder; ICS, inhaled corticosteroid; LABA, long-acting B<sub>2</sub>-agonist; LBW, low birth weight; NR, not retained: variable not acting as a confounder or determinant of the outcome; OR, odds ratio; PB, preterm birth; SGA, small for gestational age.

<sup>a</sup>Each column represents a distinct adjusted model, specific to each outcome and to the LABA and ICS classes of medications, including all variables acting as confounders or determinants of the outcome.

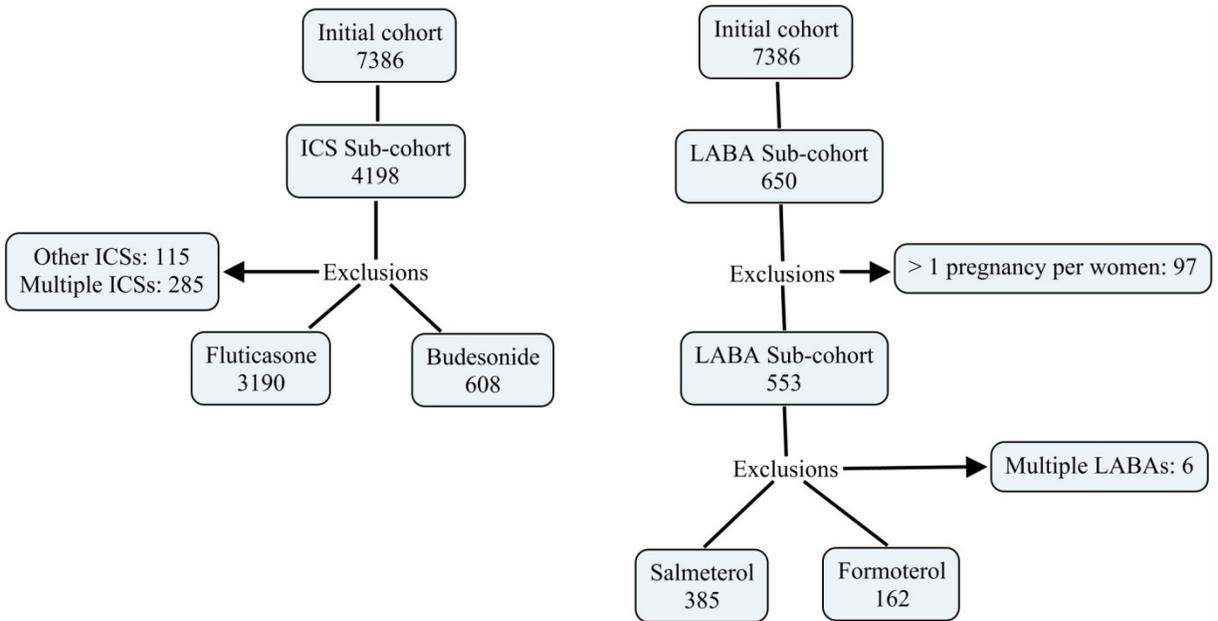
<sup>b</sup>Includes gestational diabetes.

<sup>c</sup>Placental conditions include single umbilical artery, velamentous umbilical cord insertion, bilobate placenta, suboptimal implantation site, placenta previa, placental anomalies, and cord anomalies.

<sup>d</sup>Fluticasone equivalent, µg/day.

**Figure**

**Figure 1.** Selection process for the LABA and ICS sub-cohorts. Figures are numbers of pregnancies.



Other ICSs: beclomethasone—111 pregnancies and ciclesonide—4 pregnancies.

**5.3. Article évaluant le traitement des exacerbations d'asthme:**

**Systemic corticosteroids for the treatment of asthma exacerbations during and outside of pregnancy in an acute-care setting**

Article soumis à *Respiratory Medicine*

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

## **Systemic corticosteroids for the treatment of asthma exacerbations during and outside of pregnancy in an acute-care setting**

Benoit Cossette, M.Sc.,<sup>1,2</sup> Marie-France Beauchesne, Pharm.D.,<sup>1,2,3,4</sup> Amélie Forget, M.Sc.,<sup>1,5</sup> Catherine Lemière, MD.,<sup>5,6</sup> Pierre Larivée, MD.,<sup>3,7</sup> Évelyne Rey, MD.,<sup>6,8</sup> Marie Couturier, B.Sc.<sup>9</sup> Claudie Rodrigue, B.Sc.<sup>9</sup> and Lucie Blais, PhD.<sup>1,3,4,5</sup>

1. Faculty of Pharmacy, Université de Montréal, Montréal, Canada, H3C 3J7
2. Pharmacy Department, Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke, Sherbrooke, Canada, J1H 5N4
3. Centre de recherche Clinique Étienne-Le Bel, Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke, Sherbrooke, Canada, J1H 5N4
4. Endowment Chair, AstraZeneca in Respiratory Health, Montréal, Canada, H3C 3J7
5. Research Center, Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal, Montréal, Canada, H4J 1C5
6. Faculty of Medicine, Université de Montréal, Montréal, Canada, H3C 3J7
7. Faculty of Medicine, Université de Sherbrooke, Sherbrooke, Canada, J1H 5N4
8. Department of Obstetrics and Gynecology and Research Center, Centre hospitalier universitaire Ste-Justine, Montréal, Canada, H3T 1C5
9. Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Université de Sherbrooke, Sherbrooke, Canada, J1H 5N4

Correspondence and requests for reprints should be addressed to: Lucie Blais, Université de Montréal, Faculté de pharmacie, C.P. 6128, Succursale Centre-ville, Montréal, Québec H3C 3J7, Canada; Tel: 514-346-1110, ext. 3786; Fax: 514-343-6057.

## Abstract

**Background:** Asthma exacerbations are common during pregnancy with a prevalence as high as 51.9% among women with severe asthma.

**Objective:** To compare the treatment of asthma exacerbations in an acute-care setting during and outside of pregnancy.

**Methods:** We formed a cohort of women who sought medical care for an asthma exacerbation at a teaching hospital during or in the year preceding pregnancy, between 1998 and 2008. An exacerbation was composed of one or more medical encounters in an acute-care setting (hospital-based outpatient clinic, emergency department, or during hospitalization). Data were retrieved from medical charts and health administrative databases. We compared the use of systemic corticosteroids (SCSs) during and outside of pregnancy with a Cox proportional hazards model.

**Results:** The cohort was formed of 39 women who had 40 exacerbations during and 39 exacerbations outside of pregnancy. Use of SCSs to treat exacerbations was less frequent (adjusted hazard ratio: 0.51; 95% CI: 0.31–0.84) during pregnancy. Moreover, upon the first medical encounter related to the exacerbation, SCSs, when administered, were given less frequently to women when pregnant than when non-pregnant (83% versus 100%). The SCS prescription was filled at the community pharmacy 65% and 67% of the time when it was prescribed at discharge to women when pregnant than when non-pregnant, respectively.

**Conclusion:** We observed a reduced and delayed use of SCSs for the treatment of asthma exacerbations in women when pregnant than when non-pregnant, with similar numbers of women in both conditions filling their SCSs prescription in pharmacies.

## Introduction

Asthma is one of the most common potentially serious medical conditions encountered during pregnancy affecting 3.7 to 8.4% of pregnancies [1, 2]. Asthma exacerbations are common during pregnancy, with 12.6%, 25.7%, and 51.9% of women with mild, moderate, or severe asthma experiencing an exacerbation, respectively [3]. Current asthma guidelines recommend equivalent treatment of exacerbations for pregnant and non-pregnant women [4, 5]. The guidelines emphasize the safety of asthma medications compared to the risk of poorly controlled asthma for the fetus, since uncontrolled asthma during pregnancy was found to be associated with increased risks of perinatal complications [4-10]. These notions were already

present in the National Asthma Education and Prevention Program guidelines of 1997 [11]. Despite these recommendations, two American studies reported that the percentage of systemic-corticosteroid (SCS) use for the treatment of an asthma exacerbation was about 20% less at the emergency department (ED) and at discharge between pregnant and non-pregnant women [12, 13]. These studies did not evaluate medical visits at a hospital-based outpatient clinic, or hospitalizations.

The main purpose of this study was to compare SCS use for the treatment of asthma exacerbations during and outside of pregnancy in a non-US acute-care setting, including medical visits at a hospital-based outpatient clinic, ED visit, and/or hospitalization. The study was undertaken because the literature reports that prescribing ED practices to treat asthma exacerbations differ between US and non-US centers [14].

## **Methods**

### **Study Design**

From a cohort of pregnant asthmatic women giving birth in the province of Quebec, Canada, between 1998 and 2008 we identified women who had an asthma exacerbation managed at the Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CHUS),—a teaching hospital—during or in the year preceding pregnancy [15]. The inclusion criteria for this cohort were: (1) singleton delivery between 1998 and 2008, (2) a medical encounter (medical visit at a hospital-based outpatient clinic, ED visit, and/or hospitalization) for an asthma exacerbation at the CHUS one year prior to or during pregnancy, (3) 45 years of age or younger at the time of delivery, (4) having at least one diagnosis of asthma (International Classification of Diseases [ICD], ICD-9 code: 493 [except 493.2] or ICD-10 code: J45) and at least 1 prescription for an asthma medication filled in the year before or during pregnancy, and (5) being covered by the RAMQ drug-insurance plan for at least one year before the exacerbation and to the end of pregnancy. If a woman contributed several pregnancies, we kept only the two most recent. Information on in- and outpatient care provided in the province of Quebec was obtained from two administrative databases: the *Régie de l'assurance-maladie du Québec* (RAMQ) (providing information on medication prescriptions (i.e. SCSs) filled in community pharmacies, outpatient medical visits, and ED visits) and MED-ECHO (providing information on asthma-related hospitalizations). To determine pregnancy duration, we retrospectively identified the

date of the first day of the subject's last menstrual period and the date of delivery for each pregnancy using gestational age at birth and offspring date of birth.

### **Asthma Exacerbations and Hospital Data Collection**

An asthma exacerbation was defined as one or more medical encounters related to the condition when no more than 14 days elapsed between two adjacent visits. A medical encounter was considered to be due to an asthma exacerbation when one of the following terms was found in the medical chart: bronchospasm, asthma exacerbation, asthma crisis, status asthmaticus, or decompensated asthma. Two persons (MC and CR) independently assessed whether or not each medical encounter was due to an asthma exacerbation. All medical encounters were reviewed whether or not an ICD-9 code for asthma was present. Discordant cases were resolved by a consensus review by two pharmacists (BC and MFB). For each medical encounter due to an asthma exacerbation, we collected the visit's starting and ending dates as well as its location (hospital-based outpatient clinic, ED, and/or hospitalization) from the hospital electronic health record. If a woman was seen in different locations during the exacerbation, a single location was attributed according to the following hierarchy: hospitalization, ED visit, and hospital-based outpatient visit. The exacerbation's duration was defined as the last day of the last medical encounter minus the first day of the first medical encounter +1, including days between medical encounters. To illustrate, for a patient seen at the ED on days 1 and 2, sent home on day 2, and then seen again at the ED on days 5 and 6, the duration of exacerbation would be 6 days. Data on spirometry and asthma medications taken during medical encounters and prescribed at discharge were collected by a single individual (MC) using a standardized electronic-data form.

### **Outcomes**

The use of SCSs during an exacerbation or in the subsequent 14 days was the main outcome. Exposure to SCSs (prednisone or methylprednisolone) during a medical encounter was defined as an active prescription of SCSs in the patient's chart. Outpatient exposure to SCSs (prednisone) was defined as at least one prescription filled at a community pharmacy, from the start of the exacerbation and up to 14 days subsequent to the exacerbation. More specifically, for the Cox regression, the outcome was defined as the time to the first SCS exposure (medical encounter or community pharmacy). The secondary outcomes were: (1) the use of SCSs upon the first medical encounter for an exacerbation, (2) the occurrence of a

second medical encounter during an exacerbation, and (3) the use of SCSs upon a second medical encounter.

### **Potential Confounding Variables**

Potential confounding variables measured at the time of the exacerbation included maternal age (18–34 years, other), maternal receipt of social assistance and the severity of the exacerbation estimated by the maximal daily dose of short-acting B<sub>2</sub>-agonists (SABA) administered during a medical encounter (0–1200 µg, >1200 µg). Potential confounding variables measured in the year preceding the exacerbation included diabetes (including gestational), hypertension (including pregnancy-induced hypertension) and asthma control measured by a validated algorithm (based on the use of SABA and SCSs and on the occurrence of hospitalizations or ED visits for asthma) [16]. The SABA dose used during the medical encounters was retrieved from the medical charts; all other confounding variables were retrieved from the administrative databases. A detailed description of the asthma control algorithm is available upon request. Forced expiratory volume in one second (FEV1) values were reported as a descriptive variable but was not included in the multivariate models because of missing values. FEV1 were shown to be valid indicators of asthma control in pregnancy [17].

### **Statistical Analysis**

Descriptive statistics were used to compare the exacerbation's characteristics and SCS use between exacerbations occurring during and outside pregnancy. We produced Kaplan–Meier curves to illustrate crude hazard functions. We estimated the crude and adjusted hazard ratios (HRs) for SCS use by comparing exacerbations occurring during and outside of pregnancy with a marginal Cox model for clustered data (a woman could contribute more than one exacerbation and be included in the pregnant and non-pregnant groups) with a robust sandwich covariance estimate to account for the intracluster correlation [18]. A descriptive analysis of the proportion of SCS use upon the first medical encounter, the need for a second medical encounter for an ongoing exacerbation, and SCS use upon the second medical encounter was also performed to compare the exacerbations of women when pregnant and when non-pregnant. Statistical analyses were performed using SAS version 9.2 (SAS Institute, Inc., Cary, NC).

## **Ethics Approval**

We obtained approval from the Commission d'accès à l'information du Québec (Quebec access-to-information commission) prior to requesting and linking the information from the Med-Echo and RAMQ databases to data from the women's charts. This study was approved by the ethics committees of the *Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal* and the *Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke*.

## **Results**

### **Exacerbation's characteristics**

As shown in figure 1, the cohort was composed of 39 women who had 79 exacerbations: 40 during and 39 outside of pregnancy. Of the 40 exacerbations during pregnancy, 8, 17, and 15 occurred in the first, second, and third trimesters respectively. Table 1 gives the characteristics of the exacerbations according to whether or not they occurred during pregnancy. The women had a mean age of 25.3 years and 60.8% were receiving social assistance at the time of the exacerbation. The mean number of medical encounters per exacerbation was 1.2 during and 1.1 outside of pregnancy. Figure 1 describes the different locations of the medical encounters accounting for the exacerbations. The similar forced expiratory volume in one second (FEV<sub>1</sub>) values suggest a comparable severity of the exacerbations between the groups, but the data were available for 21 exacerbations that occurred during and 24 that occurred outside of pregnancy. Twenty-eight percent of the exacerbations were managed during hospital-based outpatient-clinic visits with higher FEV<sub>1</sub> values (data not shown) during these visits compared to ED visits or hospitalizations. This might indicate less severe exacerbations in the hospital-based outpatient-clinic setting. The high frequency of weekly SABA use and the number of SCS prescriptions in the year preceding the exacerbations suggest that asthma control was poor in both groups. The mean daily dose of ICS was similar in both groups and could be qualified as a low dose according to GINA guidelines [4]. long-acting  $\beta_2$ -agonists (LABA) use was greater outside of pregnancy, which was expected for a class of medication with limited safety data during pregnancy [15]. The pregnant group comprised a larger proportion of women with diabetes.

### **Systemic corticosteroids use**

SCS use (presented in table 2 and figure 2) was lower when the exacerbation occurred during pregnancy. There was a greater use of SCS in the first compared to the second and third trimesters. A secondary analysis revealed that use of SCSs was lower in pregnant compared to non-pregnant women regardless of the location of the medical encounter: hospital-based outpatient clinic visits (72.7% vs. 100%), ED visits (63.6 vs. 77.8%) and hospitalizations (77.8% vs. 90.9%). A SCS prescription was filled at the community pharmacy (during or outside of pregnancy) in 44 of the 79 exacerbations. In all but one of these 44 exacerbations, the prescription was filled in the seven days following the last medical encounter for an exacerbation. A discharge SCS prescription was documented in the patient's chart in 47 of 79 exacerbations. Similar percentages of women, when pregnant (13/20, 65.0%) and non-pregnant (18/27, 66.7%) filled their SCSs prescription at a community pharmacy (up to 14 days subsequent to the exacerbation) when a discharge prescription for an SCS was documented in the patient's chart. An explanatory analysis showed that SCS use was similar throughout the ten years of the study (data not shown).

### **Multivariate model**

The adjusted model presented in table 3 revealed that SCSs were significantly used less during pregnancy, with an adjusted hazard ratio of 0.51 (95% CI: 0.31–0.84). This model also revealed that women with diabetes and those who had doses of SABA > 1200 µg during a medical encounter were significantly more likely to use SCSs. Age and a diagnosis of hypertension in the year preceding the exacerbation were not included in the final Cox model because these factors did not meet the proportional hazards assumption and because the small sample size precluded stratification according to these variables.

### **Timing of systemic corticosteroids use**

Figure 3 shows that all women who used SCSs for an exacerbation that occurred outside of pregnancy received it during the first medical encounter (including the subsequent 14 days), while the corresponding figure was 82.8% during pregnancy. During pregnancy, when SCSs were not used during the first medical encounter, the mean delay between the first day of the exacerbation and their use was 5.8 days. Although limited to few observations, figure 3 also shows that, in pregnancy, when an SCS was not received during the first medical encounter, a second medical encounter was necessary in 37.5% of the exacerbations vs. 12.5% when an SCS was used.

## **Discussion**

### **Main findings**

We observed a reduced and delayed use of SCSs for the treatment of asthma exacerbations in women when pregnant than when non-pregnant. The treatment of an exacerbation during pregnancy was more often done during hospitalization and in outpatient-clinic settings compared to outside of pregnancy, when ED visits accounted for 69% of visits.

### **Strengths and Limitations**

Our study has some limitations. Due to the retrospective study design, we were unable to characterize the severity of the exacerbation based on symptoms. Instead, we relied on the maximum daily dose of SABA used during a medical encounter and on the first recorded FEV<sub>1</sub> value, the latter being available for only half of the exacerbations. The maximum daily dose of SABA cut-off was based on the clinical experience of the investigators. It is possible that pregnant women seek medical advice at an earlier, less severe, stage of an exacerbation because of concern for the baby. Other limitations are the fact that the study was conducted at a single teaching hospital and that 61% of the women were receiving social assistance, limiting the generalizability of the results. The reviewers of the patient's charts were not blinded to the presence or absence of pregnancy or the study's objectives. The study's strengths include the assessment of all medical encounters for an exacerbation. The avoidance of recall bias by assessing the use of pre-exacerbation medical resources (from any institution) as well as outpatient asthma prescriptions filled in any community pharmacy in the pre- and post-exacerbation periods via data retrieved from provincial databases is another strong point. Moreover, the social desirability bias, in which physicians and women can change their behaviours due to prospective assessment, was avoided in this non-interventional study.

### **Interpretation**

In our study, SCS use during a medical encounter was 52.5% for women when pregnant and 64.1% for women when non-pregnant, which is comparable to what was observed in the studies carried out by Cydulka [12] (44% during and 66% outside of pregnancy) and McAllister [13] (51% during and 72% outside of pregnancy). Our study, which assessed

exacerbations managed in hospital-based outpatient clinic, ED, and hospitalization setting differs from the work of Cydulka [12] and McAllister [13], who assessed exacerbations treated only in the ED. Two other important methodological differences are that we analyzed all medical encounters related to an exacerbation as well as multiple exacerbations for the same woman, while other studies were limited to a woman's first ED visit. The greater proportion of medical encounters in hospital-based outpatient clinic and higher FEV<sub>1</sub> values could be an indication of less severe exacerbations in pregnant women and explain part of the difference in SCSs use. The fact that the vast majority of these visits were in obstetrics clinics points to the alternative hypothesis of a different pattern of access to care during pregnancy. It is also possible that the higher hospitalisation rate seen in pregnant women is done to assure a better follow-up and is not indicative of more severe exacerbations. We also found that an SCS prescription was filled at a community pharmacy up to 14 days subsequent to the exacerbation in 50.0% and 61.6% of the exacerbations for women when pregnant and when non-pregnant, respectively. Other researchers found an SCS prescription upon discharge from the ED in 38% to 41% and 64% to 69% of exacerbations of pregnant and non-pregnant women, respectively [12, 13]. The fact that 66.0% of SCSs prescribed at discharge in our study were actually filled at a community pharmacy allows for a better estimate of true outpatient treatment following a medical encounter. With similar percentages of prescribed SCSs being filled in community pharmacies for women when pregnant and when non-pregnant, we can conclude that the observed differences in SCS use are due to prescribing differences for pregnant and non-pregnant women. Differences in the percentages of pregnant and non-pregnant women filling their SCSs prescriptions could have been expected in light of the "steroid phobia" described in a recent analysis of the concerns of pregnant women with asthma, although it was not observed in our study [19].

## **Conclusion**

We observed a reduced and delayed use of SCSs for the treatment of asthma exacerbations during pregnancy as compared to outside of pregnancy in a Canadian teaching hospital of similar magnitude to that observed previously in the United States [12, 13]. These exacerbations occurred among women who were using low daily doses of ICS, high weekly doses of SABA, and more than two courses of SCSs in the previous year, indicating suboptimal asthma management. These observations do not reflect the recommendations of

current asthma treatment guidelines, which emphasize the importance and safety of the use of adequate controller medications, including the use of moderate to high doses of ICSs during pregnancy when required, compared to the risk to the fetus due to of poorly controlled asthma [4, 9, 10]. The next research step is to assess the impact of this reduced and delayed use of SCSs on pregnancy outcomes.

### **Funding**

This study was funded through grants received from the Canadian Institutes of Health Research and IRIS-Québec. The supporting source had no involvement in study design; data collection, analysis, or interpretation; the writing of the report; or the decision to submit the report for publication.

### **Author contributions**

Contributors: LB, BC, MFB, and AF conceived and designed the study and contributed to data analysis. LB and BC wrote the manuscript. LB acquired the funding. BC, MFB, AF, CL, PL, ER, MC, CR, LB interpreted the data, revised the manuscript, had access to complete study data, and had authority over manuscript preparation as well as approval of the final version and the decision to submit for publication.

### **Disclosure of interests**

BC had financial support from the Canadian Institutes of Health, Iris-Québec, and Fonds recherche du Québec en santé and grants from Sanofi, Eli Lilly, Novartis, and NovoNordisk as well as for lectures from Eli Lilly. CL received: honoraria from GlaxoSmithLine for consultancy work and for lectures, including speaker bureau services from AstraZeneca and Merck; grants from AllerGen and Aerocrine; royalties from UpToDate and payment for the development of educational presentations from AstraZeneca. LB had financial support from the Canadian Institutes of Health and Iris-Québec and grants and personal fees from AstraZeneca, Pfizer and Genentech, grants from Novartis, Merck and Sanofi. MFB co-holds the AstraZeneca Pharmaceutical Endowment Chair in Respiratory Health and has received a research grant from GSK to conduct an investigator-initiated project. PL has received payment for delivering educational presentations for GlaxoSmithKline, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Merck, and Novartis. AF, ER, CR and MC report no competing interests.

## Acknowledgments

We thank the Régie de l'assurance maladie du Québec, IRIS-Québec and Amélie Jourdain from the Centre hospitalier universitaire de Shebrooke for assistance with the data. We are grateful to the Commission d'accès à l'information du Québec for authorizing the study.

## References

- [1] Kwon HL, Triche EW, Belanger K, Bracken MB. The epidemiology of asthma during pregnancy: prevalence, diagnosis, and symptoms. *Immunology & Allergy Clinics of North America*. 2006;26(1):29-62.
- [2] Clifton VL, Engel P, Smith R, Gibson P, Brinsmead M, Giles WB. Maternal and neonatal outcomes of pregnancies complicated by asthma in an Australian population. *Australian & New Zealand Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2009;49(6):619-26.
- [3] Schatz M, Dombrowski MP, Wise R, Thom EA, Landon M, Mabie W, et al. Asthma morbidity during pregnancy can be predicted by severity classification. *Journal of Allergy & Clinical Immunology*. 2003;112(2):283-8.
- [4] Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Global Initiative for Asthma (GINA). 2012. [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org) (accessed 2014 Jan 17).
- [5] British Thoracic Society & Scottish Intercollegiate Guidelines Network. British Guideline on the management of asthma. 2012. [www.sign.ac.uk/pdf/sign101.pdf](http://www.sign.ac.uk/pdf/sign101.pdf). (accessed 2014 Jan 17).
- [6] Bakhireva LN, Schatz M, Jones KL, Chambers CD, the Organization of Teratology Information Services Research Group. Asthma control during pregnancy and the risk of preterm delivery or impaired fetal growth. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2008;101(2):137-43.
- [7] Blais L, Forget A. Asthma exacerbations during the first trimester of pregnancy and the risk of congenital malformations among asthmatic women. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2008;121(6):1379-84.
- [8] Murphy VE, Clifton VL, Gibson PG. Asthma exacerbations during pregnancy: incidence and association with adverse pregnancy outcomes. *Thorax*. 2006;61(2):169-76.
- [9] NAEPP expert panel report. Managing asthma during pregnancy: recommendations for pharmacologic treatment-2004 update. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115:34-46.

- [10] National Heart Lung and Blood Institute. Expert Panel Report 3: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. 2008. [www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma](http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma). (accessed 2014 Jan 17).
- [11] National Heart Lung and Blood Institute. Expert Panel Report 2: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. 1997. [www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma](http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma). (accessed 2014 Jan 17).
- [12] Cydulka RK, Emerman CL, Schreiber D, Molander KH, Woodruff PG, Camargo CA. Acute asthma among pregnant women presenting to the emergency department. *American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine*. 1999;160(3):887-92.
- [13] McCallister JW, Benninger CG, Frey HA, Phillips GS, Mastrorarde JG. Pregnancy related treatment disparities of acute asthma exacerbations in the emergency department. *Respir Med*. 2011;105(10):1434-40.
- [14] Rowe BH, Bota GW, Clark S, Camargo CA, Multicenter Airway Research Collaboration Investigators. Comparison of Canadian versus American emergency department visits for acute asthma. *Canadian Respiratory Journal*. 2007;14(6):331-7.
- [15] Cossette B, Forget A, Beauchesne M-F, Rey É, Lemièrre C, Larivée P, et al. Impact of maternal use of asthma-controller therapy on perinatal outcomes. *Thorax*. 2013;68(8):724-30.
- [16] Firoozi F, Lemiere C, Beauchesne M-F, Forget A, Blais L. Development and validation of database indexes of asthma severity and control. *Thorax*. 2007;62(7):581-7.
- [17] Hegewald MJ, Crapo RO. Respiratory physiology in pregnancy. *Clinics in chest medicine*. 2011;32(1):1-13, vii.
- [18] Lee E, Wei L, Amato D. *Cox-Type Regression Analysis for Large Numbers of Small Groups of Correlated Failure Time Observations*. Netherlands: Kluwer Academic. p.237–47. 1992.
- [19] Lim AS, Stewart K, Abramson MJ, Ryan K, George J. Asthma during pregnancy: the experiences, concerns and views of pregnant women with asthma. *J Asthma*. 2012;49(5):474-9.

## Tables

Table 1 Characteristics of the exacerbations that occurred during and outside of pregnancy.

	Exacerbations during Pregnancy	Exacerbations outside of Pregnancy
Subjects n	40	39
<b>Characteristics at the Time of the Exacerbation</b>		
Age, mean $\pm$ SD	26.3 $\pm$ 5.3	24.2 $\pm$ 5.5
Receipt of social assistance, n (%)	24 (60.0)	24 (61.5)
Location of medical encounter during the exacerbation, n (%)		
Hospital-based outpatient clinic	11 (27.5)	1 (2.6)
Emergency room	11 (27.5)	27 (69.2)
Hospitalization	18 (45.0)	11 (28.2)
Duration of exacerbation		
1 day	12 (30.0)	19 (48.7)
Median (min.–max.)	3.0 (1–36)	2.0 (1–20)
FEV <sub>1</sub> <sup>a</sup> , % predicted $\pm$ SD	59.2 $\pm$ 19.2	55.8 $\pm$ 15.3
Use of SABA, n (%)		
0 – 1200 $\mu$ g <sup>b</sup>	22 (55.0)	20 (51.3)
> 1200 $\mu$ g	18 (45.0)	19 (48.7)
<b>Characteristics in the Year preceding the Exacerbation</b>		
Asthma control, n (%)	14 (35.0)	6 (15.4)
ICS non-users, n (%)	10 (25.0%)	12 (30.8%)
ICS dose <sup>c</sup> among users	231.8 $\pm$ 215.8	257.9 $\pm$ 157.7
Use of LABA, n (%)	11 (27.5)	16 (41.0)
SABA (doses/week), n (%)		
0–3	17 (42.5)	7 (18.0)
4–10	6 (15.0)	5 (12.8)
>10	17 (42.5)	27 (69.2)
SCSs, # prescriptions, mean $\pm$ SD	2.5 $\pm$ 3.1	2.9 $\pm$ 3.0
Hypertension <sup>d</sup> , n (%)	5 (12.5)	4 (10.3)
Diabetes <sup>e</sup> , n (%)	8 (20.0)	2 (5.1)

FEV<sub>1</sub>, forced expiratory volume; ICS, inhaled corticosteroid; LABA, long-acting beta-agonist; SABA, short-acting beta-agonist; SCS, systemic corticosteroids; SD, standard deviation.

<sup>a</sup>FEV<sub>1</sub> values were available for 21 and 24 exacerbations in pregnant and non-pregnant women, respectively.

<sup>b</sup>Includes use of patient's own medication without information on the dose.

<sup>c</sup>Average dose/day in fluticasone-equivalent.

<sup>d</sup>Includes pregnancy-induced hypertension.

<sup>e</sup>Includes gestational diabetes.

Table 2 Use of systemic corticosteroids in exacerbations that occurred during and outside of pregnancy.

	Exacerbations during Pregnancy	Exacerbations outside of Pregnancy
Subjects, n	40	39
Systemic corticosteroids use, n (%)	29 (72.5)	32 (82.1)
During medical encounter and filled in a community pharmacy	12 (30.0)	17 (43.6)
During medical encounter only	9 (22.5)	8 (20.5)
Filled in community pharmacy only	8 (20.0)	7 (18.0)
None	11 (27.5)	7 (18.0)
Systemic corticosteroids use <sup>a</sup> , n (%)		
First trimester	7 (87.5)	-
Second trimester	12 (70.6)	-
Third trimester	10 (66.7)	-

<sup>a</sup>Systemic corticosteroid use during a medical encounter or filled in community pharmacy.

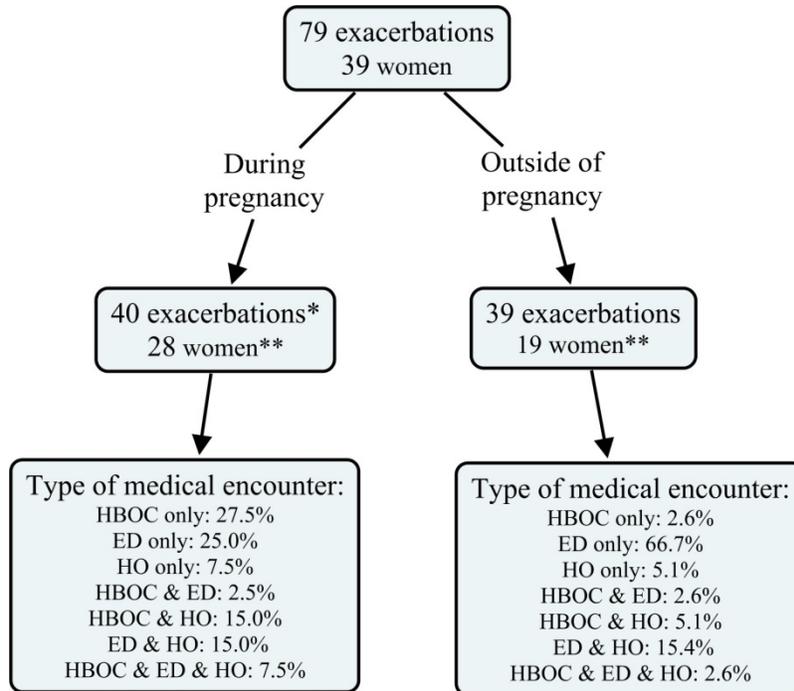
Table 3 Crude and adjusted hazard ratios of the use of systemic corticosteroids during and outside of pregnancy.

	Crude Hazard Ratio (95% CI)	Adjusted Hazard Ratio (95% CI)
Exacerbation occurring during versus outside of pregnancy	0.60 (0.39–0.94)	0.44 (0.23–0.85)
Receipt of social assistance at the time of the exacerbation (yes vs. no)	0.78 (0.54–1.13)	0.74 (0.48–1.12)
Use of SABA during a medical encounter		
0 µg – 1200 µg <sup>a</sup>	Reference	Reference
> 1200 µg	2.18 (1.52–3.14)	2.37 (1.55–3.63)
Location of medical encounter during the exacerbation, n (%)		
Hospital-based outpatient clinic	Reference	Reference
Emergency room	1.25 (0.71–2.18)	0.86 (0.46–1.63)
Hospitalization	1.48 (0.86–2.56)	0.67 (0.35–1.27)
<b>In the Year preceding the Exacerbation</b>		
Uncontrolled asthma	1.26 (0.76–2.10)	1.13 (0.62–2.04)
Diabetes	1.58 (0.99–2.54)	2.26 (1.18–4.34)

<sup>a</sup>Includes use of patient's own medication without information on the dose recorded in the medical chart.

## Figures

Figure 1. Distribution of the exacerbations during and outside of pregnancy.

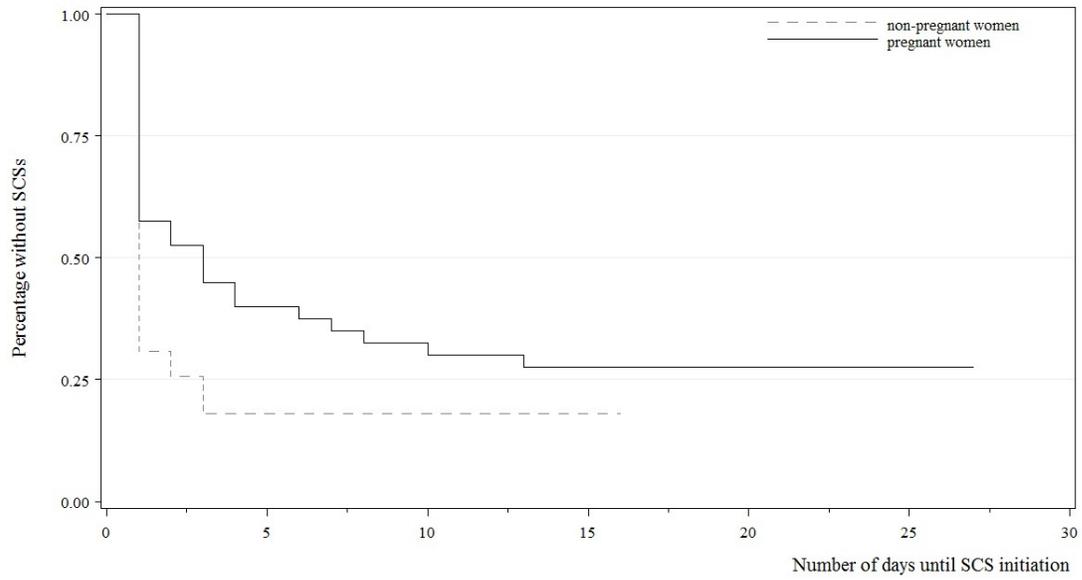


ED, emergency department; HBOC, hospital-based outpatient clinic; HO, hospitalization.

\*A total of 40 exacerbations occurred during 30 different pregnancies: 24 women had only one exacerbation, 4 women had two exacerbations, and 2 women had four exacerbations.

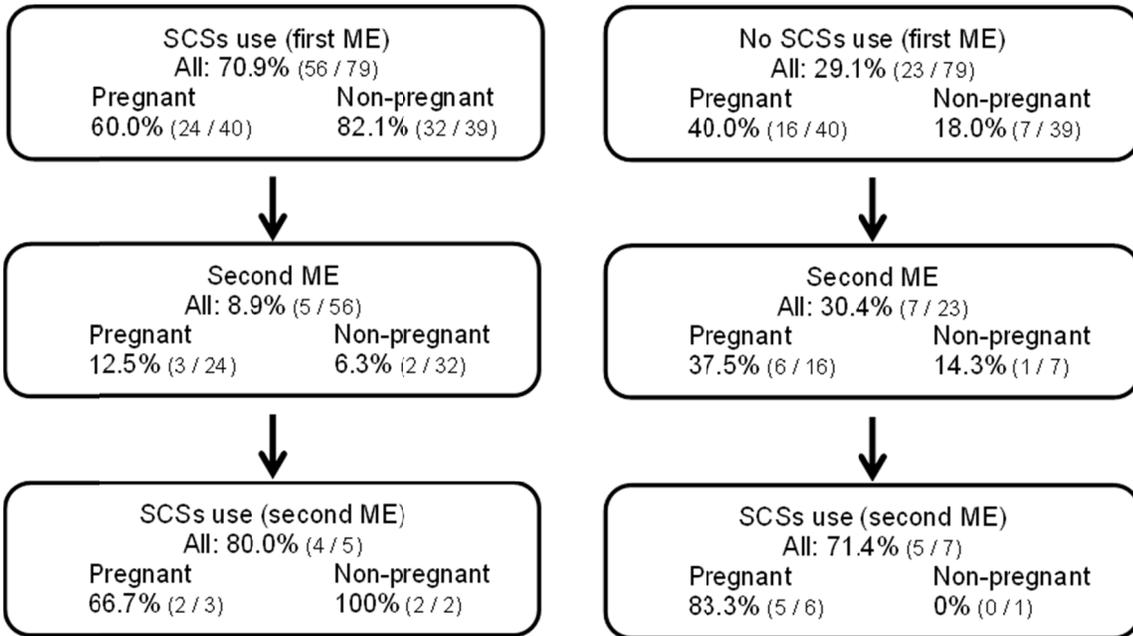
\*\*Eight women had exacerbations during and outside of pregnancy.

Figure 2. Kaplan-Meier curves for the use of systemic corticosteroids during and outside of pregnancy.



The longer curve for the exacerbations of the pregnant women indicates a longer duration of exacerbation without systemic corticosteroids.

Figure 3. Systemic corticosteroid use<sup>a</sup> during the first and subsequent medical encounters for an exacerbation.



ME, medical encounter; SCSs, systemic corticosteroids.

<sup>a</sup>Systemic corticosteroid use during a medical encounter or prescription filled at a community pharmacy up to 14 days following the medical encounter and before the subsequent medical encounter.

## **Chapitre 6. Discussion**

Les études présentées dans cette thèse sont un apport significatif à la littérature sur le traitement pharmacologique des femmes enceintes asthmatiques. L'article CSI, BALA et issues périnatales et l'article des comparaisons inter-CSI et inter-BALA contribuent à la compréhension de l'impact de la prise de BALA et CSI sur les issues de FPN, prématurité et PAG alors que l'article évaluant le traitement des exacerbations d'asthme apporte des informations additionnelles sur le traitement des exacerbations des femmes asthmatiques durant et hors grossesse. Ces études permettront d'éclairer les choix de traitement pharmacologique de l'asthme pendant la grossesse dans le but d'améliorer le traitement de la mère et d'assurer le développement optimal du fœtus.

Cette optimisation du traitement pharmacologique de la mère est importante puisqu'il a été bien démontré à partir d'une méta-analyse que l'asthme a un impact négatif sur les issues de FPN, prématurité et PAG.<sup>(14)</sup> L'impact de la survenue d'une exacerbation d'asthme sur les issues de FPN, prématurité et PAG demeure quant à lui incertain<sup>(46)</sup>, bien que physiologiquement, l'effet délétère d'une hypoxie de la mère sur l'oxygénation fœtale soit bien démontré.<sup>(5)</sup> Les lignes directrices pour le traitement de l'asthme du NAEPP<sup>(3, 4)</sup> et de GINA<sup>(2)</sup> proposent que les bénéfices de la prise de médicaments durant la grossesse sont plus importants que les risques possiblement associés. Les lignes directrices du British Thoracic Society / Scottish Intercollegiate Guidelines Network (2012)<sup>(15)</sup> sont légèrement plus nuancées et recommandent aux cliniciens: « Counsel women with asthma regarding the importance and safety of continuing their asthma medications during pregnancy to ensure good asthma control. » De telles affirmations d'innocuité de la prise de médicaments durant la grossesse se doivent d'être basées sur des études bien construites méthodologiquement et ayant la puissance nécessaire pour déceler des différences jugées cliniquement significatives. La recension des écrits montre que plusieurs études sont de petite taille et ont utilisé un groupe contrôle non-optimal de femmes non-asthmatiques.

### **6.1 Discussion spécifique à chacun des articles**

#### **6.1.1 Article CSI, BALA et issues périnatales**

Dans l'article CSI, BALA et issues périnatales, l'évaluation de l'impact de l'utilisation durant la grossesse des BALA et des doses de CSI sur les issues de FPN, prématurité et PAG constitue un ajout important à la littérature. En effet, la recension des écrits démontre qu'il

existe peu de données d'innocuité sur l'utilisation des BALA durant la grossesse et que ces données proviennent d'études de petite taille, limitant les conclusions possibles.<sup>(7, 19)</sup>

L'utilisation des BALA durant la grossesse est en augmentation comme le montre les données de notre cohorte avec une exposition passant de 3,5% en 1999 à 13,4% en 2008. Les résultats sont rassurants pour l'utilisation de BALA durant la grossesse avec des rapports de côtes ajustés pour le FPN (OR = 0,81, IC 95%: 0,58–1,12); pour la prématurité (OR = 0,84, IC 95%: 0,61–1,15); et pour le PAG (OR = 0,92, IC 95%: 0,70–1,20). Les données sont également rassurantes pour les doses faibles ( $\leq$  250 ug) à modérées (250 – 500 ug) de CSI en équivalent fluticasone avec le OR ajusté le plus élevé de 1,28 (IC 95%: 0,90–1,82). Des différences non statistiquement significatives mais cliniquement significatives ont par contre été observées dans des modèles ajustés pour les hautes doses ( $>$  500 ug) de CSI pour le FPN (OR = 1,57, IC 95%: 0,86–2,87); pour la prématurité (OR = 1,45, IC 95%: 0,76–2,80); et pour le PAG (OR = 1,50, IC 95%: 0,92–2,44). De plus, bien que les intervalles de confiance se chevauchent entre les différentes catégories de doses et qu'un test de tendance n'a pu être réalisé, on note une progression vers un effet délétère avec l'augmentation des doses de CSI. Plusieurs auteurs ont évalué l'impact de la prise de CSI durant la grossesse sur les issues de FPN, prématurité et PAG. Par contre de nombreuses études n'avaient pas la puissance nécessaire pour évaluer la présence de différences cliniquement significatives.<sup>(26)</sup> La question peu évaluée de l'effet de la dose de CSI demeure pertinente, entre autres en raison de la publication d'une étude montrant une prévalence de malformations congénitales plus élevée avec les hautes doses de CSI, un effet non présent avec les doses plus faibles.<sup>(17)</sup> Dans cette étude, les auteurs ont montré une prévalence de malformations congénitales plus fréquente (risque relatif: 1,63, IC 95%: 1,02-2,60) pour les femmes enceintes asthmatiques prenant plus de 500 ug/jour (équivalent fluticasone) de CSI lorsque comparées aux femmes enceintes asthmatiques prenant de 0-500 ug/jour de CSI durant le premier trimestre.<sup>(17)</sup>

Comme aucun effet pharmacologique protecteur de BALA n'a été démontré chez l'humain, nous faisons l'hypothèse qu'un éventuel effet bénéfique des BALA pourrait provenir d'une meilleure maîtrise de l'asthme de la mère. Les effets des CSI observés durant la grossesse proviennent probablement de plusieurs sources et sont difficiles à départager. Un premier effet protecteur des CSI sur le fœtus provient probablement d'une meilleure maîtrise de l'asthme maternel permettant une oxygénation fœtale adéquate. Un deuxième effet,

confondant cette fois, résulte du fait que les hautes doses de CSI sont associées à un asthme plus sévère et plus difficile à maîtriser et que ces deux dernières caractéristiques de l'asthme ont été associées à un effet délétère sur les issues de FPN, prématurité et PAG dans certaines études.<sup>(6, 47-49)</sup> Un dernier effet pourrait résulter d'un impact négatif d'une dose de CSI supérieure à un certain seuil sur l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS) foetal, impliqué dans la croissance foétale.<sup>(188)</sup>

### **6.1.2 Article des comparaisons inter-CSI et inter-BALA**

L'article des comparaisons inter-CSI et inter-BALA regroupe deux analyses distinctes: 1) une analyse faite sur une sous-cohorte de femmes exposées aux budésonide ou au fluticasone et 2) une autre analyse faite sur une sous-cohorte de femmes exposées aux formotérol ou au salmétérol. L'impact de la prise de ces médicaments sur la prévalence de FPN, prématurité et PAG a été comparé entre les molécules d'une même classe.

Dans cet article, la comparaison des CSI entre eux est intéressante puisque les cliniciens ont la notion que le budésonide est le CSI à privilégier durant la grossesse, une notion qui remonte probablement aux lignes directrices américaines des années 2005<sup>(4)</sup> et 2007<sup>(3)</sup> mais dont on peut questionner la pertinence en 2014. L'analyse est également d'intérêt puisqu'une étude a montré un métabolisme placentaire variable pour différents CSI.<sup>(61)</sup> Les résultats de la comparaison du fluticasone au budésonide (référence) montrent un impact similaire de la prise de l'un ou l'autre médicament sur les issues de FPN (OR = 1,08, IC 95%: 0,76 – 1,52); de prématurité (OR = 1,07, IC 95%: 0,78 – 1,49); et de PAG (OR = 1,10, IC 95%: 0,85 – 1,44).

Seulement deux études (Namazy et coll. (2004)<sup>(23)</sup> et Bakhireva et coll. (2005)<sup>(18)</sup>) comparant l'impact de différents CSI sur les issues de PAG et de poids moyen à la naissance avaient été publiées précédemment. Ces deux études n'avaient pas démontré de différences statistiquement significatives mais des différences cliniquement significatives étaient possiblement présentes. Ces études avaient une faible puissance, le groupe incluant le moins de femmes en comptait 25 dans Namazy et coll. (2004)<sup>(23)</sup> et 96 dans Bakhireva et coll. (2005)<sup>(18)</sup>.

La comparaison des BALA a montré un impact similaire de la prise du salmétérol comparé au formotérol comme référence sur les issues de FPN (OR = 0,91, IC 95%: 0,44 – 1,88); de prématurité (OR = 1,11, IC 95%: 0,56 – 2,23); et de PAG (OR = 1,16, IC 95%: 0,67 – 2,02).

### **6.1.3 Autres considérations en lien avec les articles CSI, BALA et issues périnatales et comparaisons inter-CSI et inter-BALA**

L'article CSI, BALA et issues périnatales et l'article des comparaisons inter-CSI et inter-BALA ont permis de mieux définir l'impact de la prise durant la grossesse de BALA et de CSI sur les issues de FPN, prématurité et PAG. Ces issues ne sont par contre pas les seules qui doivent être considérées dans le choix du traitement optimal de l'asthme durant la grossesse. Entre autres, les malformations congénitales sont également une préoccupation majeure. Sans faire ici une revue exhaustive du sujet, une étude a montré une prévalence plus élevée de malformations congénitales avec la prise de hautes doses (> 500 ug /jour en équivalent fluticasone) de CSI comparativement aux doses plus faibles.<sup>(17)</sup> Pour les BALA, une étude a démontré une augmentation des malformations congénitales majeures de type cardiaque et majeures de type autre ou non spécifié.<sup>(189)</sup> Encore une fois, il ne s'agit pas ici de faire le point sur la question des malformations congénitales mais de souligner l'importance de tenir compte de l'ensemble des issues de grossesse dans le choix de la thérapie optimale pour la femme enceinte.

Une étude s'intéressant à la thérapie optimale pour le traitement de l'asthme durant la grossesse a été publiée récemment par Powell et coll. (2011).<sup>(190)</sup> Dans cette étude randomisée contrôlée, les auteurs ont évalué un algorithme d'ajustement du traitement pharmacologique basé sur la fraction expirée d'oxyde nitrique (FE<sub>NO</sub>) comparé à l'ajustement usuel basé sur les symptômes. L'exposition aux BALA a été plus fréquente dans le groupe FE<sub>NO</sub> alors que l'exposition aux CSI a également été plus fréquente mais à une dose moindre que dans le groupe contrôle. L'issue principale de l'étude, la survenue d'exacerbations modérées à sévères, a été moins fréquente dans le groupe FE<sub>NO</sub>. Les auteurs ont également évalué la prévalence de FPN (5% vs. 5%), prématurité (8,3% vs. 5,7%) et PAG (2,8% vs. 0,95%), entre les groupes FE<sub>NO</sub> et contrôle respectivement. Ces différences n'étaient pas statistiquement significatives, tel qu'attendu avec des groupes de 105 et 109 femmes. Les résultats de cette étude démontrent un profil d'innocuité favorable pour une faible dose de CSI à laquelle est ajoutée un BALA. Ces résultats vont dans la même direction que les

résultats de la première étude de cette thèse qui a montrée l'innocuité des BALA et des faibles doses de CSI pour les issues de FPN, prématurité et PAG.

#### **6.1.4 Article évaluant le traitement des exacerbations d'asthme**

L'article évaluant le traitement des exacerbations d'asthme de la thèse est complémentaire aux articles CSI, BALA et issues périnatales et comparaisons inter-CSI et inter-BALA puisqu'on y évalue le traitement des exacerbations d'asthme durant et hors grossesse tout en évaluant les médicaments de secours et de maîtrise de l'asthme pris dans l'année précédant l'exacerbation. L'analyse des données de l'article évaluant le traitement des exacerbations d'asthme était débutée lors de la publication de l'étude de McAllister et coll.<sup>(50)</sup> en 2011. Cette étude venait confirmer les données de la seule autre étude sur le sujet publiée en 1999 par Cydulka et coll.<sup>(51)</sup> Notre article évaluant le traitement des exacerbations d'asthme demeure pertinent par l'analyse d'un contexte canadien, par l'évaluation du traitement des exacerbations d'asthme en clinique externe, durant l'hospitalisation et à l'urgence et par l'évaluation des corticostéroïdes oraux servis en pharmacie communautaire suite à l'exacerbation. Contrairement à notre étude, les études précédentes avaient été menées aux États-Unis, à l'urgence uniquement et avaient évalué la prescription au départ de CS sans vérifier si le médicament prescrit était servi en pharmacie communautaire.

Cette étude démontre que, pour le traitement d'une exacerbation d'asthme lors d'une visite à l'urgence, hospitalisation ou visite en clinique externe dans un contexte hospitalier, les femmes enceintes asthmatiques reçoivent moins de CS (72,5%) que les femmes non-enceintes (82,1%). Dans un modèle de Cox ajusté, le hazard ratio comparant la prise de CS durant à hors grossesse est de 0,51 (IC 95%: 0.31–0.84). L'étude a également permis de démontrer que lorsqu'une prescription de départ de CS est documentée au dossier médical, une proportion similaire de femmes enceintes (65,0%) et non-enceintes (66,7%) se voient servir le médicament en pharmacie communautaire. L'hypothèse de départ était qu'une proportion moindre de femmes enceintes se procureraient le médicament en pharmacie communautaire en raison de la « phobie de stéroïdes » décrite dans une étude récente détaillant les préoccupations des femmes enceintes asthmatiques.<sup>(191)</sup>

Parmi le groupe de femmes enceintes asthmatiques avec exacerbations, l'étude démontre que dans l'année précédant l'exacerbation, 27,5% recevaient un BALA, 25,0% ne recevaient

pas de CSI et que parmi celles qui en recevaient la dose moyenne était faible:  $231,8 \pm 215,8$  ug / jour en équivalent fluticasone. Dans l'année précédant l'exacerbation, les marqueurs d'asthme mal maîtrisé étaient quant à eux élevés avec 42,5% des femmes prenant en moyenne plus de 10 doses de BACA par semaine et avec une moyenne de  $2,5 \pm 3,1$  ordonnances de CS servis en pharmacie communautaire. Cette étude illustre bien l'importance d'optimiser le traitement de maîtrise de l'asthme de façon à éviter les exacerbations d'asthme pouvant causer une hypoxie au fœtus et devant souvent être traitées par des CS.

## 6.2 Évaluation de la validité interne et externe

### Taille échantillonnale

L'article CSI, BALA et issues périnatales se démarque des autres études ayant évalué l'impact de la prise de BALA et CSI durant la grossesse sur les issues de FPN, prématurité et PAG par sa taille échantillonnale importante. Pour les BALA, l'étude publiée incluant le plus de femmes enceintes exposées est celle de Bracken et coll. (2003)<sup>(7)</sup> avec 64 femmes comparativement à la cohorte de l'article CSI, BALA et issues périnatales avec 547 femmes exposées. Pour les CSI, Schatz (2004)<sup>(24)</sup> ont inclus 722 femmes exposées alors que la cohorte de l'article CSI, BALA et issues périnatales compte 3413 femmes exposées.

L'article des comparaisons inter-CSI et inter-BALA se démarque également par sa taille échantillonnale. Parmi les autres études publiées, le plus grand nombre de femmes exposées à un médicament de la classe des CSI est dans Bakhireva et coll. (2005)<sup>(18)</sup> avec 233 femmes exposées au fluticasone alors que la sous-cohorte CSI de l'article des comparaisons inter-CSI et inter-BALA comptait 560 femmes exposées au budésonide et 2853 femmes exposées au fluticasone. Aucune comparaison des BALA n'a été publiée précédemment. La sous-cohorte BALA comptait 162 femmes exposées au formotérol et 385 femmes exposées au salmétérol. Pour cette sous-cohorte BALA, avec un alpha de 0,05, et étant donné la taille des groupes et la prévalence observée des issues, l'étude a une puissance de 80% pour détecter un OR de 2,2 pour le FPN, de 2,1 pour la prématurité et de 1,9 pour le PAG. Les chiffres équivalents pour les CSI sont de 1,48 pour le FPN; de 1,44 pour la prématurité et de 1,36 pour le PAG. Pour les BALA, le OR de 1,16 observé pour le PAG pourrait être jugé préoccupant par certains dans le contexte de la disponibilité de deux

médicaments dont l'efficacité clinique est jugée équivalente. Afin d'éliminer la possibilité de la présence non-détectée d'une prévalence plus élevée de PAG avec le salmétérol comparativement au formotérol, la cohorte devrait être constituée de 10 000 femmes exposées aux BALA afin d'avoir une puissance de 80%. Une telle étude demanderait la mise en commun de données de plusieurs juridictions telles que les provinces canadiennes.

Dans l'article évaluant le traitement des exacerbations d'asthme, le nombre d'exacerbations analysé est limité. Par contre, la comparaison avec les études de McAllister et coll. (2011)<sup>(50)</sup>, (n = 123) et Cydulka et coll. (1999)<sup>(51)</sup>, (n = 51) illustre bien la complexité d'étudier les épisodes d'exacerbations de femmes enceintes asthmatiques.

### **Composition du groupe contrôle**

Dans l'article CSI, BALA et issues périnatales, les mesures d'association sont calculées entre les femmes asthmatiques exposées ou non-exposées au médicament analysé. Ce choix de groupe de comparaison permet de contrôler pour l'effet délétère de l'asthme sur les issues. Dans cet article ainsi que dans l'article des comparaisons inter-CSI et inter-BALA, les comparaisons sont faites dans la même population de femmes asthmatiques du Québec limitant les facteurs (ex. politique de remboursement différente par juridiction) qui pourraient amener des différences entre les groupes comparés.

Dans l'article des comparaisons inter-CSI et inter-BALA les comparaisons sont faites entre les femmes asthmatiques exposées à l'un de deux CSI (budésonide vs. fluticasone) et dans une analyse distincte à l'un des deux BALA (formotérol vs. salmétérol). Cette comparaison de médicaments d'une même classe a l'avantage de minimiser le biais d'indication par la comparaison de médicaments ayant une indication semblable. Malgré cette même provenance des patientes, des différences sont observées dans les caractéristiques mesurées entre les groupes autant pour l'analyse de CSI que des BALA. Ces différences sont détaillées dans le tableau 1 et dans les résultats de l'article des comparaisons inter-CSI et inter-BALA disponible à la section 5.2 de cette thèse. Parmi les différences de prévalence les plus élevées, un exemple notable est la prévalence de prestataire de la sécurité du revenu de 60,9% vs. 50,0% dans les groupes fluticasone et budésonide respectivement. Des différences de 10% ou plus dans la prévalence de facteurs de risque ne sont par contre

observées que pour cinq variables dans les deux sous-cohortes (CSI et BALA). L'analyse multi-variée tient par contre compte de ces différences dans la mesure d'association ajustée.

Dans l'article évaluant le traitement des exacerbations d'asthme, les femmes asthmatiques, enceintes ou non, ont toutes été traitées au même centre hospitalier (CHUS). Ceci limite la possibilité d'un biais de sélection (dans une étude multicentrique) par le recrutement différentiel des femmes enceintes ou non dans des centres appliquant des politiques de traitement différentes. Il aurait été intéressant de comparer le traitement des exacerbations d'asthme durant et hors grossesse pour une même femme qui agit ainsi comme son propre contrôle mais seulement huit femmes de la cohorte avaient au moins une exacerbation dans chacune des deux périodes.

### **Ajustement pour plusieurs confondants potentiels**

Tel que décrit à la section 2.4, de nombreux facteurs de risque des issues de FPN, prématurité et PAG ont été identifiés dans la littérature. Dans l'article CSI, BALA et issues périnatales et l'article des comparaisons inter-CSI et inter-BALA, l'ajustement a été réalisé pour des variables sociodémographiques, pour des pathologies chroniques et survenant durant la grossesse ainsi que pour des variables liées à l'asthme. L'algorithme utilisé pour déterminer la sévérité de l'asthme avait fait l'objet d'une validation.<sup>(169)</sup> Les deux articles se démarquent des autres études publiées puisque seuls Bakhireva et coll. (2005)<sup>(18)</sup> et Bracken et coll. (2003)<sup>(7)</sup> ont présenté des modèles ajustés. Malgré le nombre important de variables d'ajustement incluses, plusieurs facteurs de risque (tableau 2.4, page 45) de FPN, prématurité et PAG n'étaient pas inclus ou n'étaient codés que partiellement dans les BD de la RAMQ et MED-ÉCHO. Une des variables fortement associées aux issues de FPN, prématurité et PAG, et probablement également associée aux expositions (BALA et CSI) est le tabagisme. Afin de pallier à la non-disponibilité de cette variable, une analyse de sensibilité a été réalisée (section 5.1.1) à l'aide de la méthode de « array approach » proposée par Schneeweiss et coll. (2005)<sup>(173)</sup> et Schneeweiss (2006).<sup>(174)</sup> Cette analyse a démontré que l'impact le plus important du tabagisme était une sous-estimation de l'OR de l'ordre de 6% pour la dose la plus élevée de CSI pour l'issue de PAG. Cet impact peut être qualifié de minime.

Dans l'article évaluant le traitement des exacerbations d'asthme, le modèle multi-varié inclut des variables d'ajustement sociodémographiques, des pathologies de la mère et de contrôle de l'asthme à partir d'un algorithme précédemment validé.<sup>(169)</sup> Dans cette analyse, la sévérité de l'exacerbation aura un impact sur la décision d'utiliser ou non un corticostéroïde systémique. Comme un résultat de test de fonction pulmonaire n'était disponible que pour la moitié des patientes, une variable indicatrice de la sévérité de l'exacerbation (la dose journalière maximale de BACA lors de l'exacerbation) a été développée par consensus entre les auteurs. Il est à noter que, pour les femmes pour lesquelles la valeur de VEMS est disponible, les valeurs de VEMS sont similaires entre les groupes des femmes enceintes et non-enceintes.

### **Biais de confusion dû à la maîtrise ou la sévérité de l'asthme**

Dans l'article CSI, BALA et issues périnatales, la possibilité d'un biais de confusion résiduel par la maîtrise ou la sévérité de l'asthme est possiblement la critique la plus importante que l'on peut faire. Pour la maîtrise de l'asthme, seule la variable de nombre de doses de BACA par semaine durant la grossesse a été retenue comme confondant dans le modèle de FPN alors que les variables de visites à l'urgence pour asthme, d'hospitalisations pour asthme, et de prise de corticostéroïdes oraux (tous mesurés durant la grossesse) n'ont pas été retenues dans les modèles. Dans l'analyse présentée à la section 5.1.2.1, on note que le sous-groupe sans exacerbation modérée à sévère ne montre pas une tendance claire vers des OR plus faibles avec les plus hautes doses de CSI ou avec la prise de BALA tel qu'attendu si un biais de confusion était présent dans l'analyse de la cohorte complète. La sévérité de l'asthme dans l'année précédant la grossesse a quant à elle été retenue comme confondant dans les modèles de prématurité et de PAG. Aucune analyse supplémentaire n'a été réalisée pour évaluer la présence d'un biais de confusion résiduel pour cette variable. L'effet de la présence d'un biais de confusion résiduel par la maîtrise ou la sévérité de l'asthme serait une sous-estimation d'un effet bénéfique des BALA et une surestimation de l'effet délétère des hautes doses de CSI sur les issues étudiées. La variable CSI par catégories de dose, qui représente l'utilisation des CSI pendant la grossesse, est possiblement l'un des meilleurs indicateurs de la sévérité de l'asthme. On peut donc considérer cette variable comme une variable d'ajustement pour la mesure d'association entre les BALA et les issues périnatales. L'inverse (BALA comme indicateur de sévérité de l'asthme pour les CSI) est moins pertinent, puisque la variable BALA est dichotomique et que selon les lignes directrices<sup>(31)</sup> l'ajout au

CSI d'un BALA peut être considéré pour différents niveaux de sévérité de l'asthme à partir d'un asthme modéré.

Dans l'article des comparaisons inter-CSI et inter-BALA, le biais d'indication est minimisé puisque l'on compare deux médicaments d'une même classe (budésonide et fluticasone pour les CSI et formotérol et salmétérol pour les BALA) utilisés pour des indications similaires.

### **Évitement du biais de mémoire dans l'évaluation de l'exposition aux médicaments**

Un des avantages majeurs de l'utilisation des BD administratives est la collecte de données sur les médicaments de façon prospective, permettant la détermination de l'exposition avant la survenue de l'événement, permettant ainsi d'éviter le biais de mémoire. Le même avantage s'applique aux comorbidités codées dans les BD administratives avant la survenue de l'issue. L'utilisation des BD permet également d'obtenir de l'information précise sur le médicament, la dose et la fréquence des renouvellements, des informations complexes dont les patients ont un souvenir partiel lorsque questionnés de façon rétrospective.<sup>(192-194)</sup>

### **Validité des variables**

Les BD de la RAMQ et MED-ÉCHO ont été utilisées précédemment par l'équipe de recherche de Lucie Blais pour de nombreuses analyses dans le domaine de l'asthme.<sup>(8, 17, 47, 145-156)</sup> Les variables essentielles à la construction de la cohorte de femmes enceintes avaient été validées précédemment. Les dates de début et de fin de grossesse ont été calculées à l'aide d'un algorithme préalablement validé (coefficient de corrélation de Pearson = 0,972).<sup>(167)</sup> Ces dates sont utilisées dans le calcul de l'issue de prématurité. Le poids à la naissance, utilisé pour l'issue de FPN et de PAG avait également été validé (coefficient de corrélation de Pearson = 0,891). Les diagnostics d'asthme codés dans la BD sur les services médicaux de la RAMQ ont été jugés valides par une comparaison avec les diagnostics codés dans des dossiers médicaux pour les mêmes patients.<sup>(162)</sup> De plus, les données reliées aux médicaments enregistrées dans la BD de la RAMQ ont été jugées valides et exhaustives.<sup>(163)</sup> Les algorithmes utilisés pour évaluer la sévérité et le contrôle de l'asthme avaient également été validés.<sup>(169)</sup>

### **Études peu coûteuses**

Les études réalisées avec les BD administratives permettent d'obtenir des données pour des périodes de temps importantes sur un très grand nombre de sujets (dix ans dans le cas présent) à un prix relativement modique.

### **Biais d'information**

#### Exposition aux médicaments

L'information disponible dans la BD de la RAMQ couvre les médicaments servis en pharmacie communautaire qui ne sont pas nécessairement pris par les femmes de la cohorte. Une étude a par contre démontré que seulement 6% des médicaments servis aux femmes enceintes n'étaient pas consommés.<sup>(195)</sup> Pour les CSI, la situation où des médicaments servis aux femmes enceintes ne sont pas consommés par celles-ci, pourrait résulter en la classification de la femme dans une catégorie de dose journalière moyenne supérieure à son exposition réelle. Cette possibilité est par contre minimisée par le calcul des doses moyennes basé, entre autres, sur les renouvellements si on fait l'hypothèse que l'inhalateur précédent est terminé (avant expiration) par la femme avant l'achat d'un nouvel inhalateur. En assumant une augmentation des effets bénéfiques des CSI avec l'augmentation des doses de CSI, cette surévaluation de la dose de CSI mènerait à une surestimation d'un effet bénéfique des doses plus élevées. En contrepartie, en assumant une augmentation des effets délétères des CSI avec l'augmentation des doses de CSI, cette surévaluation de la dose de CSI mènerait à une sous-estimation d'un effet délétère des doses plus faibles. Puisque des effets bénéfiques et délétères des CSI sur la croissance fœtale peuvent être postulés, et que ces effets varient probablement selon la dose de CSI, il est difficile d'évaluer l'effet de cette erreur de classification. Les BALA sont quant à eux catégorisés de façon dichotomique: au moins une ordonnance servie ou non durant la grossesse. On peut penser que certaines femmes avec une ordonnance de BALA servie n'ont jamais pris de BALA résultant en une sous-estimation de l'effet bénéfique des BALA si un tel effet bénéfique existe.

#### Mesure des issues

Dans les articles CSI, BALA et issues périnatales et comparaisons inter-CSI et Inter-BALA, les issues de FPN, prématurité et PAG peuvent également avoir été mesurées de façon imprécise. L'étude de validation de Vilain et coll. (2008) montre par contre des moyennes très semblables, pour la durée de gestation (impliquée dans l'issue de prématurité et PAG) : 38,6

$\pm 2,2$  vs.  $38,5 \pm 2,2$  semaines et pour le poids à la naissance (impliqué dans l'issue de FPN et PAG) :  $31,4 \pm 5,7$  vs.  $31,4 \pm 5,9$  hectogrammes, entre les valeurs calculées par l'algorithme et le dossier médical (gold standard) respectivement. De plus, aucune donnée n'indique le potentiel d'une erreur de mesure de l'issue en fonction de l'exposition.

### **Généralisation des résultats**

Dans l'article CSI, BALA et issues périnatales, 56,1% des femmes de la cohorte étaient des prestataires de la sécurité du revenu. On peut donc se demander si les résultats observés dans cette cohorte sont applicables aux femmes asthmatiques avec un statut socio-économique plus élevé. Une analyse de sensibilité, stratifiée par le statut de prestataire de la sécurité du revenu (oui/non), a montré une instabilité des estimés probablement en raison d'un nombre insuffisant d'observations ce qui ne permettait pas d'arriver à une conclusion. L'équipe de recherche évalue présentement cette problématique dans une cohorte comportant un nombre beaucoup plus important de femmes enceintes.

Dans l'article des comparaisons inter-CSI et inter-BALA, l'analyse stratifiée par le statut de prestataire de la sécurité du revenu (oui/non), n'a pas été tentée en raison des sous-groupes encore plus petits comparativement à l'article CSI, BALA et issues périnatales.

Dans l'article évaluant le traitement des exacerbations d'asthme, les femmes asthmatiques ont été traitées dans un même centre hospitalier qui est possiblement non-représentatif d'autres centres hospitaliers. On doit par contre constater que les résultats de notre étude sont similaires à l'étude multicentrique (36 centres) de Cydulka et coll. (1999)<sup>(51)</sup> et à l'étude de McAllister et coll. (2011)<sup>(50)</sup> réalisée dans un seul centre.

### **Pertinence et impact clinique des résultats**

L'article CSI, BALA et issues périnatales est une contribution importante au traitement de l'asthme chez la femme enceinte en apportant des données rassurantes sur l'innocuité des BALA pour les issues de FPN, prématurité et PAG. Ces données viennent supporter la pratique des cliniciens qui prescrivaient de plus en plus (de 3,5% des grossesses en 1999 à 13,4% en 2008) de BALA durant la grossesse au fil des dernières années. Les données sur les CSI sont rassurantes pour les doses faibles et modérées. Les données montrant une tendance à une augmentation de la prévalence de FPN, prématurité et PAG avec

l'augmentation des doses de CSI ainsi que les mesures d'association pour les doses les plus élevées de CSI (> 500 ug en équivalent fluticasone) (FPN : OR = 1,57; prématurité : OR = 1,45; PAG : OR = 1,50) méritent d'être considérées dans le choix pharmacothérapeutique. La possibilité de biais résiduel par la maîtrise ou la sévérité de l'asthme est également à considérer dans l'interprétation des résultats de cette étude.

L'article des comparaisons inter-CSI et inter-BALA est particulièrement intéressante pour les CSI puisque les cliniciens ont encore parfois la notion que le budésonide est le CSI à privilégier durant la grossesse. Les résultats de l'étude montrant des prévalences de FPN, prématurité et PAG non statistiquement différentes entre le budésonide et fluticasone indiquent qu'une femme dont l'asthme est bien maîtrisé avec un type de médicament et qui s'est familiarisée avec un type d'inhalateur n'a pas à changer de CSI au moment de la grossesse. Pour les BALA aucune différence statistiquement significative n'a été observée mais la puissance limitée de cette analyse est à considérer dans l'interprétation des résultats.

L'article évaluant le traitement des exacerbations d'asthme montre une utilisation moindre et différée de CS en traitement des exacerbations d'asthme durant vs hors grossesse. L'article montre également que le traitement d'entretien de l'asthme des femmes (enceintes ou non) présentant des exacerbations pourrait être optimisé. Ces données montrent les différences entre le traitement réel de l'asthme par rapport au traitement proposé par les lignes directrices.

### **Travaux futurs**

Les résultats obtenus dans l'article CSI, BALA et issues périnatales ont mené à des projets de recherche non inclus dans cette thèse et en cours de réalisation. La recension des écrits a montré qu'il n'existe aucune publication documentant la présence de CSI au niveau fœtal. Cette constatation a mené à un premier projet entrepris par des chercheurs de l'Université de Sherbrooke et de l'Université de Montréal, qui visait à mesurer la présence de fluticasone ou de budésonide dans le sang de cordon ombilical au moment de l'accouchement chez des femmes asthmatiques exposées à ces médicaments. Les premiers résultats de cette analyse sont intéressants mais ne sont pas disponibles au moment de l'écriture de cette thèse. Un deuxième projet est en cours en collaboration avec des chercheurs de l'Université du Québec à Montréal qui ont développé une analyse par score de propension pour évaluer l'impact de

différentes catégories de doses de CSI sur le poids à la naissance du nouveau-né (variable continue). Les résultats de cette analyse seront comparés aux résultats d'une analyse classique par régression linéaire. Un troisième projet en développement implique la catégorisation de façon « time-dependent » de l'exposition aux CSI et au BALA pendant la grossesse ce qui permettrait d'explorer l'impact de différents schémas d'exposition sur les issues périnatales. Une première étape à ce projet est publiée sous forme d'abrégé.<sup>(187)</sup> Cette première étape visait: 1) la mesure de l'impact d'une classification erronée de l'exposition aux BALA au troisième trimestre sur la prématurité, et 2) la comparaison des résultats d'un modèle de Cox aux résultats d'un modèle logistique. Finalement, dans l'hypothèse d'un impact négatif sur l'axe HHS d'une dose de CSI supérieure à un certain seuil, il serait intéressant de développer une variable qui tient compte de l'exposition totale aux corticostéroïdes (par voie inhalé, orale et intra-nasale) et de mesurer l'impact de cette exposition totale sur les issues périnatales. Ce projet n'est pas débuté.

Dans de futures études, il serait intéressant d'évaluer l'impact du traitement des exacerbations des femmes enceintes asthmatiques par les CS sur les issues périnatales. Cette étude pourrait également inclure l'évaluation de l'impact d'un traitement retardé de CS, c'est-à-dire un traitement non débuté lors de la première visite médicale pour exacerbation mais débuté lors d'une visite subséquente, pour la même exacerbation. Afin d'obtenir une taille d'échantillon suffisante, cette étude devrait être multicentrique. Il serait aussi intéressant d'obtenir des valeurs de tests de fonction respiratoire afin de bien catégoriser la sévérité de l'exacerbation.

### **6.3 Conclusion et perspectives**

Les études présentées dans cette thèse avaient comme objectif commun d'évaluer le traitement pharmacologique de l'asthme durant la grossesse. Deux volets complémentaires sont présentés: l'évaluation de l'impact de la prise de médicaments de maîtrise de l'asthme (CSI et BALA) sur le FPN, prématurité et PAG et l'évaluation du traitement des exacerbations d'asthme.

Dans le premier volet, les résultats démontrent que la prise de BALA durant la grossesse n'est pas associée à une prévalence plus importante de FPN, prématurité ou PAG. La comparaison du formotérol au salmétérol n'a pas montré de différences statistiquement

significatives dans la prévalence de ces issues bien que la possibilité d'une différence non détectée ne puisse être exclue. Comme recherche future, il serait intéressant de suivre si ces résultats seront répliqués par un groupe de recherche distinct; de réaliser une analyse tenant compte de l'exposition aux BALA par trimestre de grossesse; de constituer une cohorte de taille suffisante pour avoir la puissance adéquate pour évaluer la présence de différences cliniquement significatives et d'évaluer si les BALA sont présents au niveau fœtal. Pour les CSI, les résultats démontrent que les doses faibles et modérées ne sont pas associées à une augmentation de la prévalence de FPN, prématurité ou PAG, alors qu'un doute subsiste pour les doses élevées. La possibilité d'un biais de confusion résiduel par la maîtrise ou sévérité de l'asthme ne peut être exclue et pourrait expliquer l'effet délétère des doses élevées. La comparaison du budésonide au fluticasone n'a pas montré de différence statistiquement significative dans la prévalence de ces issues. Les projets futurs pourraient cibler: une évaluation de l'impact des hautes doses de CSI dans une cohorte de taille suffisante pour avoir la puissance adéquate pour évaluer la présence de différences cliniquement significatives; une évaluation du passage placentaire des CSI; une analyse par « marginal structural model » avec exposition aux CSI et BALA et mesure des confondants potentiels de façon « time-dependent » afin de tenir compte plus finement, entre autres, du contrôle de l'asthme durant la grossesse; et une analyse tenant compte de la dose totale de corticostéroïdes prise pendant la grossesse par les différentes voies d'administration.

Dans le second volet, les résultats montrent que le traitement des exacerbations d'asthme par CS est moins fréquent et différé durant que hors grossesse lors de visites médicales en clinique externe hospitalière, de visites à l'urgence ou d'hospitalisations. Lorsque les CS sont prescrits au congé de la visite médicale, une proportion presque identique de femmes enceintes et non-enceintes se voit servir les médicaments en pharmacie communautaire. Les résultats montrent également que le traitement préventif de l'asthme pourrait être optimisé. Les résultats présentés dans cette thèse sont un ajout important aux évidences permettant aux cliniciens et aux femmes enceintes asthmatiques de faire les meilleurs choix thérapeutiques pour optimiser le traitement pharmacologique durant la grossesse.

## Sources documentaires

1. Kwon HL, Triche EW, Belanger K, Bracken MB. The epidemiology of asthma during pregnancy: prevalence, diagnosis, and symptoms. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2006;26(1):29-62.
2. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Global Initiative for Asthma (GINA). 2012. Disponible au: [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org) (consulté le 4 avril 2014).
3. National Heart Lung and Blood Institute. Expert Panel Report 3: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. 2008. Disponible au: [www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma](http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma). (consulté le 4 avril 2014).
4. NAEPP expert panel report. Managing asthma during pregnancy: recommendations for pharmacologic treatment-2004 update. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115:34-46.
5. Guy ES, Kirumaki A, Hanania NA. Acute asthma in pregnancy. *Critical care clinics*. 2004;20(4):731-45.
6. Bakhireva LN, Schatz M, Jones KL, Chambers CD, the Organization of Teratology Information Services Research Group. Asthma control during pregnancy and the risk of preterm delivery or impaired fetal growth. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2008;101(2):137-43.
7. Bracken MB, Triche EW, Belanger K, Saftlas A, Beckett WS, Leaderer BP. Asthma Symptoms, Severity, and Drug Therapy: A Prospective Study of Effects on 2205 Pregnancies. *Obstet Gynecol*. 2003;102(4):739-52.
8. Firoozi F, Lemièrre C, Beauchesne M-F, Perreault S, Forget A, Blais L. Impact of maternal asthma on perinatal outcomes: a two-stage sampling cohort study. *Eur J Epidemiol*. 2012;27(3):205-14.
9. Gordon M, Niswander KR, Berendes H, Kantor AG. Fetal morbidity following potentially anoxic obstetric conditions. VII. Bronchial asthma. *Am J Obstet Gynecol*. 1970;106(3):421-9.
10. Greenberger PA, Patterson R. The outcome of pregnancy complicated by severe asthma. *Allergy Proc*. 1988;9(5):539-43.
11. Jana N, Vasishta K, Saha SC, Khunnu B. Effect of bronchial asthma on the course of pregnancy, labour and perinatal outcome. *J Obstet Gynaecol*. 1995;21(3):227-32.
12. Schatz M, Zeiger RS, Hoffman CP, Harden K, Forsythe A, Chilingar L, et al. Perinatal outcomes in the pregnancies of asthmatic women: a prospective controlled analysis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;151(4):1170-4.

13. Stenius-Aarniala BS, Hedman J, Teramo KA. Acute asthma during pregnancy. *Thorax*. 1996;51(4):411-4.
14. Murphy VE, Namazy JA, Powell H, Schatz M, Chambers C, Attia J, et al. A meta-analysis of adverse perinatal outcomes in women with asthma. *BJOG*. 2011;118(11):1314-23.
15. British Thoracic Society & Scottish Intercollegiate Guidelines Network. British Guideline on the management of asthma. 2012. Disponible au: [www.sign.ac.uk/pdf/sign101.pdf](http://www.sign.ac.uk/pdf/sign101.pdf). (consulté le 4 avril 2014).
16. Lim A, Stewart K, Konig K, George J. Systematic review of the safety of regular preventive asthma medications during pregnancy. *Ann Pharmacother*. 2011;45(7-8):931-45.
17. Blais L, Beauchesne MF, Lemiere C, Elftouh N. High doses of inhaled corticosteroids during the first trimester of pregnancy and congenital malformations. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124(6):1229-34.
18. Bakhireva LN, Jones KL, Schatz M, Johnson D, Chambers CD, the Organization of Teratology Information Services Research Group. Asthma medication use in pregnancy and fetal growth. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;116(3):503-9.
19. Clifton VL, Rennie N, Murphy VE, Clifton VL, Rennie N, Murphy VE. Effect of inhaled glucocorticoid treatment on placental 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 activity and neonatal birthweight in pregnancies complicated by asthma. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2006;46(2):136-40.
20. Dombrowski MP, Schatz M, Wise R, Thom EA, Landon M, Mabie W, et al. Randomized trial of inhaled beclomethasone dipropionate versus theophylline for moderate asthma during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;190(3):737-44.
21. Hodyl NA, Stark MJ, Osei-Kumah A, Bowman M, Gibson P, Clifton VL. Fetal Glucocorticoid-regulated Pathways Are Not Affected by Inhaled Corticosteroid Use for Asthma during Pregnancy. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(6):716-22.
22. Hodyl NA, Wyper H, Osei-Kumah A, Scott N, Murphy VE, Gibson P, et al. Sex-specific associations between cortisol and birth weight in pregnancies complicated by asthma are not due to differential glucocorticoid receptor expression. *Thorax*. 2010;65(8):677-83.
23. Namazy J, Schatz M, Long L, Lipkowitz M, Lillie MA, Voss M, et al. Use of inhaled steroids by pregnant asthmatic women does not reduce intrauterine growth. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113(3):427-32.

24. Schatz M, Dombrowski MP, Wise R, Momirova V, Landon M, Mabie W, et al. The relationship of asthma medication use to perinatal outcomes. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;113(6):1040-5.
25. Schatz M, Zeiger RS, Harden K, Hoffman CC, Chilingar L, Petitti D. The safety of asthma and allergy medications during pregnancy. *J Allergy Clin Immunol.* 1997;100(3):301-6.
26. Breton MC, Martel MJ, Vilain A, Blais L. Inhaled corticosteroids during pregnancy: A review of methodologic issues. *Respir Med.* 2008;102(6):862-75.
27. Dombrowski MP, Schatz M, Wise R, Momirova V, Landon M, Mabie W, et al. Asthma During Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2004;103(1):5-12.
28. Statistique Canada, CANSIM, tableau 105-0501: Asthme, selon le sexe, provinces et les territoires. Disponible au: [www.statcan.gc.ca/tables-tableaux/sum-som/102/cst01/health50b-fra.htm](http://www.statcan.gc.ca/tables-tableaux/sum-som/102/cst01/health50b-fra.htm). (consulté le 30 octobre 2013).
29. Gershon AS, Guan J, Wang C, To T. Trends in asthma prevalence and incidence in Ontario, Canada, 1996-2005: a population study. *Am J Epidemiol.* 2010;172(6):728-36.
30. Thomas EM. Recent trends in upper respiratory infections, ear infections and asthma among young Canadian children. Component of Statistics Canada Catalogue no. 82-003-X Health Reports. Disponible au: [www.statcan.gc.ca/pub/82-003-x/2010004/article/11364-eng.pdf](http://www.statcan.gc.ca/pub/82-003-x/2010004/article/11364-eng.pdf). (consulté le 31 octobre 2013).
31. Lougheed MD, Lemiere C, Dell SD, Ducharme FM, Fitzgerald JM, Leigh R, et al. Canadian Thoracic Society Asthma Management Continuum--2010 Consensus Summary for children six years of age and over, and adults. *Can Respir J.* 2010;17(1):15-24.
32. Lougheed MD, Lemiere C, Ducharme FM, Licskai C, Dell SD, Rowe BH, et al. Canadian Thoracic Society 2012 guideline update: diagnosis and management of asthma in preschoolers, children and adults. *Can Respir J.* 2012;19(2):127-64.
33. Fanta CH. An overview of asthma management. UpToDate. Dernière mise à jour: 19 août 2013. (consulté le 1 novembre 2013).
34. Fanta CH. Treatment of acute exacerbations of asthma in adults. UpToDate. Mise à jour: 13 décembre 2012. (consulté le 1 novembre 2013).
35. Masoli M, Shirtcliffe P, Weatherall M, Holt S, Beasley R. Inhaled corticosteroid therapy in the management of asthma in adults. Dans: *Pharmacotherapy of asthma*. Li JT, ed. New York: Taylor & Francis, 2006:83-115.
36. Boulet L, Becker A, Berube D, Beveridge R, Ernst P. Canadian Asthma Consensus Report, 1999. Canadian Asthma Consensus Group. *CMAJ.* 1999(161):S1-61.

37. Alexander S, Dodds L, Armson BA. Perinatal outcomes in women with asthma during pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1998;92(3):435-40.
38. Wen SW, Demissie K, Liu S. Adverse outcomes in pregnancies of asthmatic women: results from a Canadian population. *Annals of epidemiology.* 2001;11(1):7-12.
39. Hegewald MJ, Crapo RO. Respiratory physiology in pregnancy. *Clin Chest Med.* 2011;32(1):1-13.
40. Hanania NA, Belfort MA. Acute asthma in pregnancy. *Crit Care Med.* 2005;33(10):S319-S24.
41. Saito S, Shiozaki A, Sasaki Y, Nakashima A, Shima T, Ito M. Regulatory T cells and regulatory natural killer (NK) cells play important roles in fetomaternal tolerance. *Seminars in immunopathology.* 2007;29(2):115-22.
42. Bohacs A, Cseh A, Stenczer B, Muller V, Galffy G, Molvarec A, et al. Effector and regulatory lymphocytes in asthmatic pregnant women. *Am J Reprod Immunol.* 2010;64(6):393-401.
43. Gluck JC, Gluck PA. The effect of pregnancy on the course of asthma. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2006;26(1):63-80.
44. Gluck JC, Gluck P. The effects of pregnancy on asthma: a prospective study. *Ann Allergy.* 1976;37(3):164-8.
45. Schatz M, Harden K, Forsythe A, Chilingar L, Hoffman C, Sperling W, et al. The course of asthma during pregnancy, post partum, and with successive pregnancies: a prospective analysis. *J Allergy Clin Immunol.* 1988;81(3):509-17.
46. Murphy VE, Clifton VL, Gibson PG. Asthma exacerbations during pregnancy: incidence and association with adverse pregnancy outcomes. *Thorax.* 2006;61(2):169-76.
47. Firoozi F, Lemiere C, Ducharme FM, Beauchesne M-F, Perreault S, Berard A, et al. Effect of maternal moderate to severe asthma on perinatal outcomes. *Respir Med.* 2010;104(9):1278-87.
48. Perlow JH, Montgomery D, Morgan MA, Towers CV, Porto M. Severity of asthma and perinatal outcome. *Am J Obstet Gynecol.* 1992;167(4 Pt 1):963-7.
49. Mabie WC, Barton JR, Wasserstrum N, Sibai BM. Clinical Observations on Asthma in Pregnancy. *J Matern Fetal Med.* 1992;1(1):45-50.
50. McCallister JW, Benninger CG, Frey HA, Phillips GS, Mastrorarde JG. Pregnancy related treatment disparities of acute asthma exacerbations in the emergency department. *Respir Med.* 2011;105(10):1434-40.

51. Cydulka RK, Emerman CL, Schreiber D, Molander KH, Woodruff PG, Camargo CA. Acute asthma among pregnant women presenting to the emergency department. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;160(3):887-92.
52. Wendel PJ, Ramin SM, Barnett-Hamm C, Rowe TF, Cunningham FG. Asthma treatment in pregnancy: a randomized controlled study. *Am J Obstet Gynecol.* 1996;175(1):150-4.
53. Rowe BH, Bota GW, Clark S, Camargo CA, Multicenter Airway Research Collaboration Investigators. Comparison of Canadian versus American emergency department visits for acute asthma. *Can Respir J.* 2007;14(6):331-7.
54. Koren G, Sarkar M, Einarson A. Safety of using montelukast during pregnancy. *Can Fam Physician.* 2010;56(9):881-2.
55. Sarkar M, Koren G, Kalra S, Ying A, Smorlesi C, Santis M, et al. Montelukast use during pregnancy: a multicentre, prospective, comparative study of infant outcomes. *Eur J Clin Pharmacol.* 2009;65(12):1259-64.
56. Demissie K, Breckenridge MB, Rhoads GG. Infant and maternal outcomes in the pregnancies of asthmatic women. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;158(4):1091-5.
57. Schatz M. Interrelationships between asthma and pregnancy: a literature review. *J Allergy Clin Immunol.* 1999;103(2 Pt 2):S330-6.
58. Cossette B, Forget A, Beauchesne M-F, Rey É, Lemièrre C, Larivée P, et al. Impact of maternal use of asthma-controller therapy on perinatal outcomes. *Thorax.* 2013;68(8):724-30.
59. Norjavaara E, de Verdier MG, Norjavaara E, de Verdier MG. Normal pregnancy outcomes in a population-based study including 2,968 pregnant women exposed to budesonide. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;111(4):736-42.
60. Schatz M, Dombrowski MP, Wise R, Thom EA, Landon M, Mabie W, et al. Asthma morbidity during pregnancy can be predicted by severity classification. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;112(2):283-8.
61. Murphy VE, Fittock RJ, Zarzycki PK, Delahunty MM, Smith R, Clifton VL. Metabolism of synthetic steroids by the human placenta. *Placenta.* 2007;28(1):39-46.
62. Lasker JN, Coyle B, Li K, Ortynsky M. Assessment of risk factors for low birth weight deliveries. *Health Care Women Int.* 2005;26(3):262-80.
63. Valero De Bernabe J, Soriano T, Albaladejo R, Juarranz M, Calle ME, Martinez D, et al. Risk factors for low birth weight: a review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2004;116(1):3-15.

64. Lang JM, Lieberman E, Cohen A. A comparison of risk factors for preterm labor and term small-for-gestational-age birth. *Epidemiology*. 1996;7(4):369-76.
65. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 31: Assessment of Risk Factors for Preterm Birth. 2001;98(4):709-16.
66. Fraser AM, Brockert JE, Ward RH. Association of young maternal age with adverse reproductive outcomes. *N Engl J Med*. 1995;332(17):1113-7.
67. Meis PJ, Michielutte R, Peters TJ, Wells HB, Sands RE, Coles EC, et al. Factors associated with preterm birth in Cardiff, Wales. II. Indicated and spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol*. 1995;173(2):597-602.
68. Kramer MS, Platt R, Yang H, McNamara H, Usher RH. Are all growth-restricted newborns created equal(ly)? *Pediatrics*. 1999;103(3):599-602.
69. Zeitlin JA, Ancel PY, Saurel-Cubizolles MJ, Papiernik E. Are risk factors the same for small for gestational age versus other preterm births? *Am J Obstet Gynecol*. 2001;185(1):208-15.
70. Cheng CJ, Bommarito K, Noguchi A, Holcomb W, Leet T. Body mass index change between pregnancies and small for gestational age births. *Obstet Gynecol*. 2004;104(2):286-92.
71. Lund R, Modvig J, Hilden J, Rosdahl N, Kure L, Schmidt K. Risk of low birthweight in social districts of Copenhagen. *Scand J Public Health*. 1999;27(2):89-93.
72. Canadian Institute for Health Information TE, Too Small: A Profile of Small Babies Across Canada (Ottawa, Ont.: CIHI, 2009).
73. Tierney-Gumaer R, Reifsnider E. Risk factors for low birth weight infants of Hispanic, African American, and White women in Bexar County, Texas. *Public Health Nurs*. 2008;25(5):390-400.
74. Iams J, Romero R. Preterm Birth. In: Gabbe S, Niebyl J, Simpson J, editors. *Obstetrics: Normal and Problem Pregnancies*, 5th ed Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier; 2007.
75. Lundsberg LS, Bracken MB, Saftlas AF. Low-to-moderate gestational alcohol use and intrauterine growth retardation, low birthweight, and preterm delivery. *Ann Epidemiol*. 1997;7(7):498-508.
76. McIntosh LJ, Roumayah NE, Bottoms SF. Perinatal outcome of broken marriage in the inner city. *Obstet Gynecol*. 1995;85(2):233-6.
77. Kleijer ME, Dekker GA, Heard AR. Risk factors for intrauterine growth restriction in a socio-economically disadvantaged region. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2005;18(1):23-30.

78. Klebanoff MA, Graubard BI, Kessel SS, Berendes HW. Low birth weight across generations. *JAMA*. 1984;252(17):2423-7.
79. Wang X, Zuckerman B, Coffman GA, Corwin MJ. Familial aggregation of low birth weight among whites and blacks in the United States. *N Engl J Med*. 1995;333(26):1744-9.
80. Cnattingius S, Bergstrom R, Lipworth L, Kramer MS. Prepregnancy weight and the risk of adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med*. 1998;338(3):147-52.
81. Strachan DP. Family size, infection and atopy: the first decade of the "hygiene hypothesis". *Thorax*. 2000;55 Suppl 1:S2-10.
82. Lee PA, Chernausek SD, Hokken-Koelega ACS, Czernichow P, International Small for Gestational Age Advisory Board. International Small for Gestational Age Advisory Board consensus development conference statement: management of short children born small for gestational age. *Pediatrics*. 2003;111(6 Pt 1):1253-61.
83. Conde-Agudelo A, Rosas-Bermudez A, Kafury-Goeta AC. Birth spacing and risk of adverse perinatal outcomes: a meta-analysis. *JAMA*. 2006;295(15):1809-23.
84. van Eijsden M, Smits LJM, van der Wal MF, Bonsel GJ. Association between short interpregnancy intervals and term birth weight: the role of folate depletion. *Am J Clin Nutr*. 2008;88(1):147-53.
85. Rawlings JS, Rawlings VB, Read JA. Prevalence of low birth weight and preterm delivery in relation to the interval between pregnancies among white and black women. *N Engl J Med*. 1995;332(2):69-74.
86. Zhu BP, Rolfs RT, Nangle BE, Horan JM. Effect of the interval between pregnancies on perinatal outcomes. *N Engl J Med*. 1999;340(8):589-94.
87. Miller HC, Jekel JF. Associations between unfavorable outcomes in successive pregnancies. *Am J Obstet Gynecol*. 1985;153(1):20-4.
88. Bloom SL, Yost NP, McIntire DD, Leveno KJ. Recurrence of preterm birth in singleton and twin pregnancies. *Obstet Gynecol*. 2001;98(3):379-85.
89. Surkan PJ, Stephansson O, Dickman PW, Cnattingius S. Previous preterm and small-for-gestational-age births and the subsequent risk of stillbirth. *N Engl J Med*. 2004;350(8):777-85.
90. Cnattingius S, Granath F, Petersson G, Harlow BL. The influence of gestational age and smoking habits on the risk of subsequent preterm deliveries. *N Engl J Med*. 1999;341(13):943-8.

91. Smith GCS, Wood AM, Pell JP, Dobbie R. Sudden infant death syndrome and complications in other pregnancies. *Lancet*. 2005;366(9503):2107-11.
92. UpToDate. Risk factors for preterm labor and delivery (consulté le 19 janvier 2011).
93. Schieve LA, Meikle SF, Ferre C, Peterson HB, Jeng G, Wilcox LS. Low and very low birth weight in infants conceived with use of assisted reproductive technology. *N Engl J Med*. 2002;346(10):731-7.
94. Jackson RA, Gibson KA, Wu YW, Croughan MS. Perinatal outcomes in singletons following in vitro fertilization: a meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2004;103(3):551-63.
95. Schieve LA, Ferre C, Peterson HB, Macaluso M, Reynolds MA, Wright VC. Perinatal outcome among singleton infants conceived through assisted reproductive technology in the United States. *Obstet Gynecol*. 2004;103(6):1144-53.
96. McGovern PG, Llorens AJ, Skurnick JH, Weiss G, Goldsmith LT. Increased risk of preterm birth in singleton pregnancies resulting from in vitro fertilization-embryo transfer or gamete intrafallopian transfer: a meta-analysis. *Fertil Steril*. 2004;82(6):1514-20.
97. Edenborough FP, Mackenzie WE, Stableforth DE. The outcome of 72 pregnancies in 55 women with cystic fibrosis in the United Kingdom 1977–1996. *BJOG*. 2000;107(2):254-61.
98. Gillet D, de Braekeleer M, Bellis G, Durieu I, The participating centres to the French Cystic Fibrosis R. Cystic fibrosis and pregnancy. Report from French data (1980–1999). *BJOG*. 2002;109(8):912-8.
99. ØDegaard I, Stray-Pedersen B, Hallberg K, Haanaes OC, Storrøsten OT, Johannesson M. Maternal and fetal morbidity in pregnancies of Norwegian and Swedish women with cystic fibrosis. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2002;81(8):698-705.
100. Presbitero P, Somerville J, Stone S, Aruta E, Spiegelhalter D, Rabajoli F. Pregnancy in cyanotic congenital heart disease. Outcome of mother and fetus. *Circulation*. 1994;89(6):2673-6.
101. Aggarwal N, Suri V, Kaur H, Chopra S, Rohila M, Vijayvergiya R. Retrospective analysis of outcome of pregnancy in women with congenital heart disease: Single-centre experience from North India. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2009;49(4):376-81.
102. Sawhney H, Suri V, Vasishta K, Gupta N, Devi K, Grover A. Pregnancy and congenital heart disease--maternal and fetal outcome. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 1998;38(3):266-71.
103. Branch DW, Khamashta MA. Antiphospholipid Syndrome: Obstetric Diagnosis, Management, and Controversies. *Obstet Gynecol*. 2003;101(6):1333-44.

104. Yasuda M, Takakuwa K, Tokunaga A, Tanaka K. Prospective studies of the association between anticardiolipin antibody and outcome of pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1995;86(4 Pt 1):555-9.
105. Hickey CA, Cliver SP, McNeal SF, Hoffman HJ, Goldenberg RL. Prenatal weight gain patterns and spontaneous preterm birth among nonobese black and white women. *Obstet Gynecol.* 1995;85(6):909-14.
106. Ehrenberg HM, Dierker L, Milluzzi C, Mercer BM. Low maternal weight, failure to thrive in pregnancy, and adverse pregnancy outcomes. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;189(6):1726-30.
107. Cnattingius S. The epidemiology of smoking during pregnancy: smoking prevalence, maternal characteristics, and pregnancy outcomes. *Nicotine Tob Res.* 2004;6 Suppl 2:S125-40.
108. Horta BL, Victora CG, Menezes AM, Halpern R, Barros FC. Low birthweight, preterm births and intrauterine growth retardation in relation to maternal smoking. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 1997;11(2):140-51.
109. Magee BD, Hattis D, Kivel NM. Role of smoking in low birth weight. *J Reprod Med.* 2004;49(1):23-7.
110. Windham GC, Hopkins B, Fenster L, Swan SH. Prenatal active or passive tobacco smoke exposure and the risk of preterm delivery or low birth weight. *Epidemiology.* 2000;11(4):427-33.
111. Lieberman E, Gremy I, Lang JM, Cohen AP. Low birthweight at term and the timing of fetal exposure to maternal smoking. *Am J Public Health.* 1994;84(7):1127-31.
112. Peacock JL, Bland JM, Anderson HR. Preterm delivery: effects of socioeconomic factors, psychological stress, smoking, alcohol, and caffeine. *BMJ.* 1995;311(7004):531-5.
113. Ahluwalia IB, Grummer-Strawn L, Scanlon KS. Exposure to environmental tobacco smoke and birth outcome: increased effects on pregnant women aged 30 years or older. *Am J Epidemiol.* 1997;146(1):42-7.
114. Dejmek J, Solansk y I, Podrazilova K, Sram RJ. The exposure of nonsmoking and smoking mothers to environmental tobacco smoke during different gestational phases and fetal growth. *Environ Health Perspect.* 2002;110(6):601-6.
115. Hanke W, Sobala W, Kalinka J. Environmental tobacco smoke exposure among pregnant women: impact on fetal biometry at 20-24 weeks of gestation and newborn child's birth weight. *Int Arch Occup Environ Health.* 2004;77(1):47-52.

116. Kharrazi M, DeLorenze GN, Kaufman FL, Eskenazi B, Bernert JT, Jr., Graham S, et al. Environmental tobacco smoke and pregnancy outcome. *Epidemiology*. 2004;15(6):660-70.
117. Windham GC, Eaton A, Hopkins B. Evidence for an association between environmental tobacco smoke exposure and birthweight: a meta-analysis and new data. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 1999;13(1):35-57.
118. Kesmodel U, Olsen SF, Secher NJ. Does alcohol increase the risk of preterm delivery? *Epidemiology*. 2000;11(5):512-8.
119. Mills JL, Graubard BI, Harley EE, Rhoads GG, Berendes HW. Maternal alcohol consumption and birth weight. How much drinking during pregnancy is safe? *JAMA*. 1984;252(14):1875-9.
120. Parazzini F, Chatenoud L, Surace M, Tozzi L, Salerio B, Bettoni G, et al. Moderate alcohol drinking and risk of preterm birth. *Eur J Clin Nutr*. 2003;57(10):1345-9.
121. Passaro KT, Little RE, Savitz DA, Noss J. The effect of maternal drinking before conception and in early pregnancy on infant birthweight. The ALSPAC Study Team. *Avon Longitudinal Study of Pregnancy and Childhood*. *Epidemiology*. 1996;7(4):377-83.
122. Bandstra ES, Morrow CE, Anthony JC, Churchill SS, Chitwood DC, Steele BW, et al. Intrauterine growth of full-term infants: impact of prenatal cocaine exposure. *Pediatrics*. 2001;108(6):1309-19.
123. Eyler FD, Behnke M, Conlon M, Woods NS, Wobie K. Birth outcome from a prospective, matched study of prenatal crack/cocaine use: I. Interactive and dose effects on health and growth. *Pediatrics*. 1998;101(2):229-37.
124. Shankaran S, Das A, Bauer CR, Bada HS, Lester B, Wright LL, et al. Association between patterns of maternal substance use and infant birth weight, length, and head circumference. *Pediatrics*. 2004;114(2):e226-34.
125. Hedegaard M, Henriksen TB, Sabroe S, Secher NJ. Psychological distress in pregnancy and preterm delivery. *BMJ*. 1993;307(6898):234-9.
126. Kramer MS, Lydon J, Seguin L, Goulet L, Kahn SR, McNamara H, et al. Stress pathways to spontaneous preterm birth: the role of stressors, psychological distress, and stress hormones. *Am J Epidemiol*. 2009;169(11):1319-26.
127. Wadhwa PD, Garite TJ, Porto M, Glynn L, Chicz-DeMet A, Dunkel-Schetter C, et al. Placental corticotropin-releasing hormone (CRH), spontaneous preterm birth, and fetal growth restriction: a prospective investigation. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;191(4):1063-9.

128. Odegard RA, Vatten LJ, Nilsen ST, Salvesen KA, Austgulen R. Preeclampsia and fetal growth. *Obstet Gynecol.* 2000;96(6):950-5.
129. Xiong X, Saunders LD, Wang FL, Demianczuk NN. Gestational diabetes mellitus: prevalence, risk factors, maternal and infant outcomes. *Int J Gynaecol Obstet.* 2001;75(3):221-8.
130. Hedderson MM, Ferrara A, Sacks DA. Gestational Diabetes Mellitus and Lesser Degrees of Pregnancy Hyperglycemia: Association With Increased Risk of Spontaneous Preterm Birth. *Obstet Gynecol.* 2003;102(4):850-6.
131. Levy A, Fraser D, Katz M, Mazor M, Sheiner E. Maternal anemia during pregnancy is an independent risk factor for low birthweight and preterm delivery. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2005;122(2):182-6.
132. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Gilstrap III LC, Wenstrom KD. *Williams Obstetrics. Twenty-Second ed.* McGraw-Hill; 2005.
133. Weiss JL, Malone FD, Vidaver J, Ball RH, Nyberg DA, Comstock CH, et al. Threatened abortion: A risk factor for poor pregnancy outcome, a population-based screening study. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;190(3):745-50.
134. Lin H-L, Chen Y-H, Lin H-C, Lin H-C. No increase in adverse pregnancy outcomes for women receiving antiepileptic drugs. *J Neurol.* 2009;256(10):1742-9.
135. Veiby G, Daltveit AK, Engelsen BA, Gilhus NE. Pregnancy, delivery, and outcome for the child in maternal epilepsy. *Epilepsia.* 2009;50(9):2130-9.
136. Borthen I, Eide MG, Veiby G, Daltveit AK, Gilhus NE. Complications during pregnancy in women with epilepsy: population-based cohort study. *BJOG.* 2009;116(13):1736-42.
137. Magee LA, Elran E, Bull SB, Logan A, Koren G. Risks and benefits of  $\beta$ -receptor blockers for pregnancy hypertension: overview of the randomized trials. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2000;88(1):15-26.
138. Dasanayake AP. Poor periodontal health of the pregnant woman as a risk factor for low birth weight. *Ann Periodontol.* 1998;3(1):206-12.
139. Markson LE, Turner BJ, Houchens R, Silverman NS, Cosler L, Takyi BK. Association of maternal HIV infection with low birth weight. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol.* 1996;13(3):227-34.
140. French JI, McGregor JA, Draper D, Parker R, McFee J. Gestational bleeding, bacterial vaginosis, and common reproductive tract infections: risk for preterm birth and benefit of treatment. *Obstet Gynecol.* 1999;93(5 Pt 1):715-24.

141. Noble A, Ning Y, Woelk GB, Mahomed K, Williams MA. Preterm delivery risk in relation to maternal HIV infection, history of malaria and other infections among urban Zimbabwean women. *Cent Afr J Med*. 2005;51(5-6):53-8.
142. Mittendorf R, Williams MA, Kass EH. Prevention of preterm delivery and low birth weight associated with asymptomatic bacteriuria. *CID*. 1992;14(4):927-32.
143. Epstein FH, Goldenberg RL, Hauth JC, Andrews WW. Intrauterine Infection and Preterm Delivery. *N Engl J Med*. 2000;342(20):1500-7.
144. Khoury MJ, Erickson JD, Cordero JF, McCarthy BJ. Congenital malformations and intrauterine growth retardation: a population study. *Pediatrics*. 1988;82(1):83-90.
145. Blais L, Beauchesne MF, Rey E, Malo JL, Forget A. Use of inhaled corticosteroids during the first trimester of pregnancy and the risk of congenital malformations among women with asthma. *Thorax*. 2007;62(4):320-8.
146. Blais L, Firoozi F, Kettani F-Z, Ducharme FM, Lemiere C, Beauchesne M-F, et al. Relationship between changes in inhaled corticosteroid use and markers of uncontrolled asthma during pregnancy. *Pharmacotherapy*. 2012;32(3):202-9.
147. Blais L, Forget A. Asthma exacerbations during the first trimester of pregnancy and the risk of congenital malformations among asthmatic women. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121(6):1379-84.
148. Blais L, Kettani FZ, Elftouh N, Forget A, Blais L, Kettani F-Z, et al. Effect of maternal asthma on the risk of specific congenital malformations: A population-based cohort study. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2010;88(4):216-22.
149. Breton MC, Beauchesne MF, Lemiere C, Rey E, Forget A, Blais L. Risk of perinatal mortality associated with asthma during pregnancy. *Thorax*. 2009;64(2):101-6.
150. Breton MC, Beauchesne MF, Lemièrè C, Rey É, Forget A, Blais L. Risk of perinatal mortality associated with inhaled corticosteroid use for the treatment of asthma during pregnancy. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(4):772-7.e2.
151. Breton MC, Beauchesne MF, Lemièrè C, Rey É, Forget A, Blais L. Risk of perinatal mortality associated with asthma during pregnancy: a 2-stage sampling cohort study. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2010;105(3):211-7.
152. Firoozi F, Ducharme FM, Lemiere C, Beauchesne MF, Perreault S, Forget A, et al. Effect of fetal gender on maternal asthma exacerbations in pregnant asthmatic women. *Resp Med*. 2009;103(1):144-51.

153. Martel MJ, Rey E, Beauchesne MF, Malo JL, Perreault S, Forget A, et al. Control and severity of asthma during pregnancy are associated with asthma incidence in offspring: two-stage case-control study. *Eur Respir J*. 2009;34(3):579-87.
154. Martel MJ, Rey E, Beauchesne MF, Perreault S, Forget A, Maghni K, et al. Use of short-acting beta-agonists during pregnancy and the risk of pregnancy-induced hypertension. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119(3):576-82.
155. Martel MJ, Rey E, Beauchesne MF, Perreault S, Lefebvre G, Forget A, et al. Use of inhaled corticosteroids during pregnancy and risk of pregnancy induced hypertension: Nested case-control study. *BMJ*. 2005;330(7485):230-3.
156. Martel M-J, Rey E, Malo J-L, Perreault S, Beauchesne M-F, Forget A, et al. Determinants of the incidence of childhood asthma: a two-stage case-control study. *Am J Epidemiol*. 2009;169(2):195-205.
157. Roy L, White-Guay B, Dorais M, Dragomir A, Lessard M, Perreault S. Adherence to antihypertensive agents improves risk reduction of end-stage renal disease. *Kidney Int*. 2013;84(3):570-7.
158. Suissa S, Patenaude V, Lapi F, Ernst P. Inhaled corticosteroids in COPD and the risk of serious pneumonia. *Thorax*. 2013;68(11):1029-36.
159. Durand M, Sheehy O, Baril JG, LeLorier J, Tremblay CL. Risk of spontaneous intracranial hemorrhage in HIV-infected individuals: a population-based cohort study. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2013;22(7):e34-41.
160. Régie de l'assurance maladie du Québec. Rapport annuel de gestion 2012-13. Disponible au [www.ramq.gouv.qc.ca/SiteCollectionDocuments/citoyens/fr/rapports/rappann1213-fr.pdf](http://www.ramq.gouv.qc.ca/SiteCollectionDocuments/citoyens/fr/rapports/rappann1213-fr.pdf). (consulté le 8 janvier 2014).
161. Régie de l'assurance maladie du Québec. Données statistiques. Disponible au: [www.ramq.gouv.qc.ca/fr/donnees-statistiques/pages/donnees-statistiques.aspx](http://www.ramq.gouv.qc.ca/fr/donnees-statistiques/pages/donnees-statistiques.aspx). (consulté le 8 janvier 2014).
162. Blais L, Lemiere C, Menzies D, Berbiche D. Validity of asthma diagnoses recorded in the Medical Services database of Quebec. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2006;15(4):245-52.
163. Tamblyn R, Lavoie G, Petrella L, Monette J. The use of prescription claims databases in pharmacoepidemiological research: the accuracy and comprehensiveness of the prescription claims database in Quebec. *J Clin Epidemiol*. 1995;48:999-1009.

164. Banque de données ministérielles MED-ÉCHO. Disponible au: [www.ramq.gouv.qc.ca/fr/donnees-statistiques/sur-demande/donnees-msss/Pages/med-echo.aspx#soins](http://www.ramq.gouv.qc.ca/fr/donnees-statistiques/sur-demande/donnees-msss/Pages/med-echo.aspx#soins). (consulté 9 janvier 2014).
165. Landry JS, Croitoru D, Menzies D. Validation of ICD-9 diagnostic codes for bronchopulmonary dysplasia in Quebec's provincial health care databases. *Chronic Dis Inj Can.* 2012;33(1):47-52.
166. Levy A, Mayo N, Grimard G. Rates of transcervical and pertrochanteric hip fractures in the province of Quebec, Canada, 1981–1992. *Am J Epidemiol.* 1995;142:428-36.
167. Vilain A, Otis S, Forget A, Blais L. Agreement between administrative databases and medical charts for pregnancy-related variables among asthmatic women. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2008;17(4):345-53.
168. Kramer MS, Platt RW, Wen SW, Joseph KS, Allen A, Abrahamowicz M, et al. A new and improved population-based Canadian reference for birth weight for gestational age. *Pediatrics.* 2001;108(2):E35.
169. Firoozi F, Lemiere C, Beaudesne M-F, Forget A, Blais L. Development and validation of database indexes of asthma severity and control. *Thorax.* 2007;62(7):581-7.
170. Clark JM, Hulme E, Devendrakumar V, Turner MA, Baker PN, Sibley CP, et al. Effect of maternal asthma on birthweight and neonatal outcome in a British inner-city population. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2007;21(2):154-62.
171. Hernán MA, Robins JM. Causal inference, Chapter 7: confounding. Disponible au: [www.hsph.harvard.edu/miguel-hernan/files/2013/09/hernanrobins\\_v1.10.23.pdf](http://www.hsph.harvard.edu/miguel-hernan/files/2013/09/hernanrobins_v1.10.23.pdf). (consulté le 23 janvier 2014)
172. Murphy VE, Gibson P. Asthma in pregnancy. In: Bourjeily G, Rosene-Montella K, editors. *Pulmonary problems in pregnancy*: Humana Press; 2009. p. 432.
173. Schneeweiss S, Glynn RJ, Tsai EH, Avorn J, Solomon DH. Adjusting for unmeasured confounders in pharmacoepidemiologic claims data using external information: the example of COX2 inhibitors and myocardial infarction. *Epidemiology.* 2005;16(1):17-24.
174. Schneeweiss S, Schneeweiss S. Sensitivity analysis and external adjustment for unmeasured confounders in epidemiologic database studies of therapeutics. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2006;15(5):291-303.
175. Chiolerio A, Bovet P, Paccaud F. Association between maternal smoking and low birth weight in Switzerland: the EDEN study. *Swiss Med Wkly.* 2005;135(35-36):525-30.

176. Suzuki K, Tanaka T, Kondo N, Minai J, Sato M, Yamagata Z. Is maternal smoking during early pregnancy a risk factor for all low birth weight infants? *J Epidemiol.* 2008;18(3):89-96.
177. Vardavas CI, Chatzi L, Patelarou E, Plana E, Sarri K, Kafatos A, et al. Smoking and smoking cessation during early pregnancy and its effect on adverse pregnancy outcomes and fetal growth. *Eur J Pediatr.* 2010;169(6):741-8.
178. Gao W, Paterson J, Carter S, Percival T. Risk factors for preterm and small-for-gestational-age babies: a cohort from the Pacific Islands Families Study. *J Paediatr Child Health.* 2006;42(12):785-92.
179. Hammoud AO, Bujold E, Sorokin Y, Schild C, Krapp M, Baumann P. Smoking in pregnancy revisited: findings from a large population-based study. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;192(6):1856-62.
180. Figueras F, Meler E, Eixarch E, Francis A, Coll O, Gratacos E, et al. Association of smoking during pregnancy and fetal growth restriction: subgroups of higher susceptibility. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2008;138(2):171-5.
181. Zeger SL, Liang KY, Albert PS. Models for longitudinal data: a generalized estimating equation approach. *Biometrics.* 1988;44(4):1049-60.
182. Pan W. Akaike's Information Criterion in Generalized Estimating Equations. *Biometrics.* 2001;57(1):120-5.
183. Greenland S. Modeling and variable selection in epidemiologic analysis. *Am J Public Health.* 1989;79(3):340-9.
184. Reddel HK, Taylor DR, Bateman ED, Boulet L-P, Boushey HA, Busse WW, et al. An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Asthma Control and Exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;180(1):59-99.
185. SAS/STAT(R) 9.2 User's Guide, Second Edition. The Phreg procedure. Disponible au: [http://support.sas.com/documentation/cdl/en/statug/63033/HTML/default/viewer.htm#phreg\\_toc.htm](http://support.sas.com/documentation/cdl/en/statug/63033/HTML/default/viewer.htm#phreg_toc.htm) (consulté 6 février 2014).
186. D.G. Kleinbaum and M. Klein, *Survival Analysis: A Self-Learning Text*, Third Edition, *Statistics for Biology and Health*, DOI 10.1007/978-1-4419-6646-9\_4, Springer Science+Business Media, LLC 2012.
187. Cossette B, Dragomir A, Forget A, Blais L. Possible bias in the evaluation of the impact of third trimester medication exposure on the risk of preterm birth. 2013;20(3):Abstract P01, p.e276.

188. Bloom S, Sheffield J, McIntire D, Leveno K. Antenatal dexamethasone and decreased birth weight. *Obstet Gynecol.* 2001;97:485-90.
189. Eltonsy S, Forget A, Blais L. Beta2-agonists use during pregnancy and the risk of congenital malformations. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2011;91(11):937-47.
190. Powell H, Murphy VE, Taylor DR, Hensley MJ, McCaffery K, Giles W, et al. Management of asthma in pregnancy guided by measurement of fraction of exhaled nitric oxide: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet.* 2011;378(9795):983-90.
191. Lim AS, Stewart K, Abramson MJ, Ryan K, George J. Asthma during pregnancy: the experiences, concerns and views of pregnant women with asthma. *J Asthma.* 2012;49(5):474-9.
192. Paganini-Hill A, Ross RK. Reliability of recall of drug usage and other health-related information. *Am J Epidemiol.* 1982;116(1):114-22.
193. Tilley BC, Barnes AB, Bergstralh E, Labarthe D, Noller KL, Colton T, et al. A comparison of pregnancy history recall and medical records. Implications for retrospective studies. *Am J Epidemiol.* 1985;121(2):269-81.
194. West SL, Savitz DA, Koch G, Strom BL, Guess HA, Hartzema A. Recall accuracy for prescription medications: self-report compared with database information. *Am J Epidemiol.* 1995;142(10):1103-12.
195. De Jong Van Den Berg LTW, Feenstra N, Toft Sorensen H, Cornel MC, Euro MAPG. Improvement of drug exposure data in a registration of congenital anomalies. Pilot-study: Pharmacist and mother as sources for drug exposure data during pregnancy. *Teratology.* 1999;60(1):33-6.