



Intérêt des méthodes alternatives dans l'évaluation du médicament dans les populations particulières

Vinh-Phuc Luu

► To cite this version:

Vinh-Phuc Luu. Intérêt des méthodes alternatives dans l'évaluation du médicament dans les populations particulières. Médecine humaine et pathologie. Université Bourgogne Franche-Comté, 2020. Français. NNT : 2020UBFCK005 . tel-02965706

HAL Id: tel-02965706

<https://theses.hal.science/tel-02965706>

Submitted on 13 Oct 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



THESE

En vue de l'obtention du

DOCTORAT DE

L'UNIVERSITÉ DE BOURGOGNE FRANCHE COMTÉ

Ecole doctorale Environnement & Santé (ES)

Pharmacologie option Pharmaco-épidémiologie, pharmaco-vigilance

Présentée et soutenue par :

Vinh-Phuc LUU

le: 05 Décembre 2019

**Intérêt des méthodes alternatives dans l'évaluation du
médicament dans les populations particulières**

Sous la direction de : Marc BARDOU

Membres du jury :

M.CARBONNEL, Franck
M. PARIENTE, Antoine
M. BARKUN, Alan
Me. ESCOLANO, Sylvie
M.BARDOU, Marc

Professeur, Université de Paris
Professeur, Université de Bordeaux
Professeur, Université de Montréal
Docteur, Université de Paris
Professeur, Université de Bourgogne

Rapporteur
Rapporteur
Examineur
Examineur
Directeur

REMERCIEMENTS

Aux membres du jury,

Monsieur le Professeur Alan Barkun
Monsieur le Professeur Franck Carbonnel
Madame le Docteur Sylvie Escolano
Monsieur le Professeur Antoine Pariente

Vous me faites l'honneur d'avoir accepté de juger ce travail. Je vous en remercie respectueusement, veuillez trouver ici l'expression de ma gratitude.

A mon directeur de thèse,

Monsieur le Professeur Marc Bardou

Merci Marc pour vos nombreux conseils avisés, directs et honnêtes, votre aide et votre persévérance et votre infinie patience dans l'encadrement de tous mes travaux. Vos remarques et avis sont précieux et je continue d'apprendre quotidiennement. Enfin, merci pour tous ces discussions informelles sur d'autres sujets que le travail, sur le cinéma d'auteur, l'écologie, la politique, la différence entre Paris et la province...

Au Centre d'Investigation Clinique Plurithématique,

Agnès, Carine, Gaëlle, Mathieu, Nathalie, Virginie

Merci pour ces dernières années passées à vos côtés, à faire fonctionner le CIC-P avec autant de réussite malgré tous les obstacles. J'espère pouvoir continuer à vous côtoyer encore longtemps.

A toute ma famille et tous mes amis

Un grand merci pour votre soutien permanent, et tous ces moments ensemble.

RESUME

La référence de l'évaluation clinique de l'efficacité et la sécurité du médicament est l'essai thérapeutique randomisé rigoureux sur le plan méthodologique. Le développement du médicament peut être compliqué dans les maladies rares faute d'effectif suffisant, ou dans les populations éthiquement difficiles à inclure dans les essais cliniques (femme enceinte, enfants, patients avec atteinte cognitive). Le manque de puissance ou d'événements observables à l'échelle de l'échantillon entraîne un défaut d'évaluation du médicament comparé à la population générale. L'objectif de cette thèse est d'aborder les autres méthodes possibles d'évaluation du médicament dans ces populations particulières, et particulièrement la pharmaco-épidémiologie sur les bases populationnelles.

Nous avons d'abord évalué la sécurité des anti-TNF α chez les femmes françaises enceintes atteintes de Maladies Inflammatoires Chroniques Intestinales (MICI), et chez leurs enfants durant la première année de vie à partir des données du SNDS. Les anti-TNF α étaient associés à un risque accru de complications maternelles durant la grossesse, indépendamment de la durée de traitement. Il n'y avait pas d'augmentation du risque infectieux chez l'enfant jusqu'à 1 an.

Dans cette même cohorte, nous avons ensuite étudié la sécurité des vaccins recommandés durant la première année de vie chez les enfants exposés in utero aux anti-TNF α . Aucun événement indésirable lié au vaccin contre la tuberculose ou la rougeole n'a été détecté chez ces enfants.

Ces résultats sont une illustration de l'intérêt de ces méthodes alternatives comme outil de l'évaluation du médicament, et peuvent participer à l'amélioration des recommandations cliniques de meilleure qualité, dans les populations où l'essai clinique randomisé n'est pas envisageable.

Mots-Clés :

Pharmaco-épidémiologie, SNDS, populations particulières, évaluation du médicament, anti-TNF α , grossesse, maladies inflammatoires chroniques intestinales, vaccin

Titre :

Intérêt des méthodes alternatives dans l'évaluation du médicament dans les populations particulières

Intitulé et adresse du laboratoire d'accueil

Labex LIPSTIC – Lipoprotéines et santé : prévention et traitement des maladies inflammatoires non vasculaires et du cancer

UFR des Sciences de Santé

7 Boulevard Jeanne d'Arc,

21000 Dijon

ABSTRACT

Well conducted randomized clinical trial is considered gold standard in the drug safety and efficacy evaluation. Drug development can be challenging in rare diseases because of low number of subjects, or in ethically sensitive populations (pregnant women, children, patient with cognitive impairment). The lack of power or observed events at sample scale in this population can lead to a biased evaluation of drugs compared to the general one. The aim of this work was to assess alternative methods for drug evaluation in particular populations, especially pharmaco-epidemiology on populational databases.

We first evaluated the safety of anti-TNF α in French pregnant women with a diagnosis of Inflammatory Bowel Disease (IBD), and in their children during their first year of life, using the SNDS database. Anti-TNF α use was associated with an increased risk of overall maternal complications during pregnancy, whatever the duration of treatment. There was no increased risk in children up to 1 year of age.

In this same cohort, we then studied the security of recommended vaccines during the first year of life in children exposed in utero to antiTNF α and born to mothers with IBD. No adverse event related to tuberculosis or measles was observed. Those results demonstrate the value of alternative methods as useful tools for drug evaluation, and can strengthen the quality of clinical recommendations, in populations where clinical trial cannot be considered.

Keywords:

Pharmaco-epidemiology, SNDS, particular populations, drug evaluation, anti-TNF α , pregnancy, Inflammatory Bowel Diseases, vaccine

Title:

Interest of alternative methods in drug evaluation on particular population

TABLE DES MATIERES

Table des matières

REMERCIEMENTS	2
RESUME	3
ABSTRACT	5
TABLE DES ABBREVIATIONS	8
INTRODUCTION	9
1. Populations dites particulières : définition et représentation dans les essais cliniques.....	9
1.1. Femmes	12
1.2. Les enfants :.....	18
1.3. Maladies rares et orphelines :.....	21
1.4. Personnes âgées :.....	23
1.5. Résumé.....	25
2. Les Méthodes alternatives à l'essai clinique dans l'évaluation du médicament dans les populations particulières :.....	26
2.1. Design des essais cliniques dans les populations particulières.....	26
2.1.1. Adapter les essais cliniques aux populations particulières :	26
2.1.1.1. Minimiser la taille de l'échantillon	26
2.1.1.2. Maximiser le nombre de patients traités.....	28
2.1.1.3. Limiter les biais	28
2.1.2. Essais <i>in silico</i>	29
2.2. Les évaluations sur les données en vie réelle	32
2.2.1. Les essais pragmatiques	33
2.2.2. La pharmaco-épidémiologie :	34
2.2.2.1. Pharmacovigilance et notification de cas.....	35
2.2.2.2. Cohortes populationnelles	35
2.2.2.2.1. Registres prospectifs	35
2.2.2.3. Bases médico-économiques.....	37
3. Objectif de la thèse	40
4. Problématique : Evaluation de la sécurité des médicaments utilisés pendant la grossesse chez les femmes enceintes avec un diagnostic de Maladie Inflammatoire Chronique Intestinale (MICI) et leurs enfants.....	41
4.1. Résumé de l'article	42
4.2. Article publié:	43
5. Problématique : Evaluation de la sécurité des vaccins recommandés dans la première année chez les enfants exposés in utero aux anti-TNF α et nés de mère atteintes de MICI.....	68
5.1. Article publié:	69

6.	Discussion des principaux résultats.....	91
6.1.	Forces de la thèse	91
6.2.	Limites de la thèse.....	92
7.	Conclusion générale et perspectives.....	95
	REFERENCES	98
	Annexe 1 – Publications et communications pendant le travail de thèse	109

TABLE DES ABBREVIATIONS

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ATC : anatomique, thérapeutique et chimique

CIM : Classification internationale statistique des maladies et des problèmes de santé

connexes EGB : Echantillon Généraliste des Bénéficiaires

EI : Effet Indésirable

EDKB : Endocrine Disruptor Knowledge Base

EGB : Echantillon Généraliste des Bénéficiaires

EMA : European Medicines Agency

FDA : Food and Drug Administration

IC : Intervalle de Confiance

ICH : International Conference on Harmonization of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use

IMC : Indice de Masse Corporelle

MICI : Maladies Inflammatoires Chroniques Intestinales

NIH : National Institutes of Health

PD : Pharmacodynamie

PDCO : Paediatric Committee

PIP : Plan d'Investigation Pédiatrique

PK : Pharmacocinétique

PRAC : Pharmacovigilance Risk Assessment Committee

PRECIS : pragmatic-explanatory continuum indicator summary

PRO : patient reported outcomes

QSAR : Quantitative Structure Activity Relationship

RR : Risque Relatif

TDAH : trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité

SNDS : Système National des Données de Santé

SNIIRAM : Système national d'information inter-régimes de l'Assurance maladie

INTRODUCTION

1. Populations dites particulières : définition et représentation dans les essais cliniques.

Tout médicament doit avoir prouvé sa sécurité d'utilisation et son efficacité afin de pouvoir être commercialisé(1). Passée la phase pré-clinique in-vitro et sur modèles animaux, la référence de cette démonstration chez l'homme est l'essai thérapeutique randomisé rigoureusement conduit sur le plan méthodologique. Ces conditions expérimentales imposées par les autorités sont un premier temps nécessaire, mais présentent de fait des limites liées à la sélection des sujets. Certaines populations dites particulières nécessitent des études dédiées, parce qu'elles présentent un risque particulier, un bénéfice thérapeutique différent de la population générale, ou bien une posologie d'utilisation spécifique(2, 3). Elles englobent plus largement les sujets présentant des facteurs modifiant la réponse au traitement, dont les femmes (enceintes et non enceintes en âge de procréer), les enfants, les sujets âgés, les sujets présentant des comorbidités comme une insuffisance rénale ou hépatique sévère, les patients atteints de maladies rares, et enfin les minorités et les populations vulnérables (population carcérales, patients atteints de maladie mentale, migrants...). Cet ensemble représente à elle seule 38% de la population des Etats Unis, et 41.8% de la population française (table 1)(4, 5).

Population totale (millions)	66.99
<18 ans	13.86 (20.7%)
≥65 ans	13.41 (20.0%)
Femmes enceintes*	0.76 (1.1%)
Population exclue estimée	28.03 (41.8%)

Table 1. Estimation de la population (en millions) habituellement exclue des essais cliniques en France (5)

*estimation sur le nombre de naissances vivantes.

Paradoxalement, la sécurité et l'efficacité du médicament sont largement sous-évaluées dans ces populations particulières, du fait de leur sous-représentation dans les essais cliniques et cette divergence entre vie réelle et essais cliniques s'applique à toutes les strates des populations particulières. En 2011, les ethnies afro-américaines et hispaniques représentaient respectivement 12% et 16% de la population des Etats Unis, mais seulement 5% et 1% des inclusions dans les essais cliniques(6). Une revue en 2009 des essais randomisés financés par

les institutions gouvernementales des États-Unis qui s'occupent de la recherche biomédicale (National Institutes of Health - NIH), dans des indications cardiovasculaires montre une sous-représentation (37%) des femmes incluses stabilisée depuis 2004, alors que leur morbi-mortalité cardiovasculaire est plus importante que chez les hommes(7). Cette différence de pronostic n'est pas due à une augmentation intrinsèque du risque cardiovasculaire chez les femmes, mais à un risque accru d'effets indésirables liés aux traitements utilisés, en particulier antiagrégants plaquettaires(8), et également du fait que les actions de prévention des dernières décennies ciblaient principalement les hommes(9). Ce dernier exemple montre bien l'origine multifactorielle du fossé entre les populations particulières et la population générale en termes de connaissances, de recherche et de prévention des risques.

Les critères d'inclusion des essais cliniques, surtout en phase précoce (I/II) visent à avoir une population d'étude homogène, et mentionnent généralement un âge compris entre 18 et 55-65 ans, l'exclusion des femmes enceintes, voir en âge de procréer, et un Indice de Masse Corporelle (IMC) $<25\text{-}30\text{kg/m}^2$ (10). Le point de départ de cette restriction des critères d'inclusion dans les essais cliniques est le scandale sanitaire du thalidomide(11), un sédatif développé dans les années 1950. Indiqué dans le traitement des nausées matinales, il s'est révélé par la suite hautement tératogène, avec la survenue de phocomélies (atrophie des membres aboutissant à une implantation directe des mains ou pieds sur le tronc) chez les enfants exposés in utero. Dans les suites de cette affaire, les guidelines de la FDA en 1977 ont été extrêmement conservateurs, empêchant l'inclusion des femmes enceintes ou en âge de procréer(12) dans les essais de phase précoce (phase I/II). Ce n'est qu'en 1993 que cette restriction a été levée, et qu'a été laissée la liberté aux comités d'éthiques de juger de la sécurité des essais(13). De nombreuses autres lois successives globales(14) ou ciblées sur un sous-groupe en particulier(15) ont permis d'améliorer l'accès global aux essais cliniques pour ces populations, même si c'est de manière inégale. En 1998, une nouvelle réglementation de la FDA a posé les bases d'une évaluation stratifiée pour les demandes d'autorisation de commercialisation, avec l'obligation de présentation des résultats des participants en fonction de l'âge, de la race et du sexe(16). Un amendement en 2001 autorise la FDA à faire stopper les essais pour des indications de maladies potentiellement mortelles, si les femmes en âge de procréer étaient exclues(17). Plus récemment, afin d'améliorer la transparence des essais cliniques, le congrès américain a demandé à la FDA de surveiller les inclusions dans les essais cliniques des populations particulières, ce qu'elle a fait à travers le « Drug Trials Snapshot Report », un rapport annuel détaillant pour chaque médicament nouvellement autorisé, les

populations incluses(18). Le dernier rapport de 2018 montre qu'en moyenne les essais cliniques portant sur des médicaments nouvellement autorisés par la FDA ont inclus 56% de femmes, et 15% de sujets âgés de 65 ans ou plus, Ces informations constituent un moyen supplémentaire d'évaluer le médicament dans certaines populations particulières, en vérifiant la représentativité de l'échantillon inclus.

Les critères deviennent plus permissifs au passage de la phase III, tout en excluant encore les enfants (hors indications dédiées), les femmes enceintes, insuffisants hépatiques et rénaux sévères, parfois même modérés. L'information obtenue de ces essais cliniques reste donc limitée pour les populations particulières, et extrapolée à partir des données issues d'une population qui ne partage pas les mêmes caractéristiques pharmacodynamiques et pharmacocinétiques.

La notion de population particulière n'est pas figée. Les projections de population montrent les variations importantes à venir qui vont redéfinir le paradigme démographique et la notion de minorités ethniques par exemple. En 2060 aux Etats Unis, la population d'origine caucasienne ne sera plus majoritaire, passant de 62.2% à 43.6%, principalement à cause de l'augmentation de la population d'origine hispanique qui passerait de 17.4 à 28.6% de la population totale. Plus illustratif encore, sur la même période, on estime à 225% l'augmentation du nombre d'individus présentant au moins 2 races dans son patrimoine génétique (2.5% en 2014 versus 6.2% en 2060)(19). Le vieillissement de la population française s'accroît : l'Insee prévoit un doublement de la population âgée de 75 ans ou plus d'ici 2070 (17.9% en 2070 versus 9% en 2013)(20). Sur un autre versant, le recul constant de l'âge moyen de maternité en France (30.2 ans en 2013, 32.0 ans en 2040) va augmenter les risques de complications(21, 22), et étendre la population exposée aux médicaments. Ces exemples illustrent la nécessité d'identifier les spécificités de chaque sous-ensemble de ces populations particulières et mettre en place des méthodes d'évaluations adaptées.

La définition la plus appropriée pour un pharmacologue serait la ou les populations dont les caractéristiques sont susceptibles d'interagir avec les propriétés intrinsèques d'un médicament, le plus souvent pharmacocinétiques (insuffisance rénale ou hépatique), et qui peuvent modifier son évaluation par rapport à la population dite générale. Il en découle qu'à chaque médicament devrait correspondre normalement sa population particulière. Or faute d'avoir considéré et anticipé l'apport d'autres méthodes d'évaluation, cette définition de la

population particulière est restée une définition non dynamique, un choix par défaut, calqué sur les limites de l'essai clinique randomisé. Plusieurs outils méthodologiques sont déjà utilisés ou commencent à l'être, mais ne sont pas forcément transposables à toutes les populations particulières. Il convient donc de détailler les spécificités de chaque population particulière, puis dans un second temps les méthodes alternatives et leur application dans ces mêmes populations.

1.1. Femmes

Il est maintenant bien établi que les différences génétiques, hormonales et physiologiques entre hommes et femmes modifient toutes les phases de la pharmacocinétique (absorption, distribution, métabolisme et excrétion – ADME) et la pharmacodynamie des médicaments(23). Cela peut se traduire cliniquement par une différence dans la réponse aux traitements et la prévalence des effets indésirables (Table 2).

A titre d'exemple, les femmes ont une activité enzymatique hépatique différente des hommes, principalement diminuée (diminution variable pour les CYP2D6, CYP2C19 et CYP1A2, 40% augmentée pour le CYP3A4)(24). Leur clairance rénale est également diminuée par rapport à l'homme, d'environ 20% (500ml/min/1.73m² chez la femme versus 640ml/min/1.73m² en moyenne chez l'homme) mais est au contraire significativement augmentée à 700 ml/min/1.73m² pendant la grossesse, soit 1.1 fois la clairance d'un homme.

Si ces différences prises individuellement ne se répercutent pas de manière constante sur le plan clinique, l'effet cumulatif des différences PK/PD peut entraîner un écart conséquent dans le métabolisme du médicament. Cette différence a été objectivée au niveau de la réponse au traitement dans plusieurs indications(25-27), et en particulier pour les médicaments à visée cardiovasculaire(28). L'aspirine à dose d'antiagrégant plaquettaire, est moins efficace chez la femme(29). Les raisons probables sont pharmacocinétiques (biodisponibilité orale, aire sous la courbe (AUC), et demi-vie d'élimination plus élevées chez la femme, glucurono conjugaison plus élevée chez l'homme), le rôle des œstrogènes comme antagoniste indirect de l'effet anti-agrégant plaquettaire, et un seuil d'activation des plaquettes plus faible physiologiquement chez la femme(30).

Table 2: Exemples de différences de réponses pharmacologiques liées au sexe (31)

Molécule	Type de différence liée au sexe	Implications chez la femme
Verapamil	PK : absorption	Augmentation de l'absorption intestinale
Diazepam	PK : distribution	Volume de distribution augmenté
Midazolam	PK : métabolisme	Augmentation de la clairance
Gabapentine	PK : élimination	Diminution de la clairance rénale
B-bloquants	PD	Plus grande réduction de la pression artérielle
Inhibiteurs sélectifs de la recapture de sérotonine	PD	Effets pharmacologiques plus importants

Ces différences PK/PD touchent non seulement l'efficacité des traitements, mais également leur sécurité. Cela se traduit cliniquement par un risque accru d'effets indésirables (EI) médicamenteux pour les femmes. Zopf et al. dans une étude prospective sur 2 371 patients hospitalisés en Allemagne ou Israël, dont 1012 femmes, ont retrouvé un risque de survenue d'EI supérieur chez les femmes (Odds Ratio (OR) ajusté : 1.6, IC95% 1.31-1.94), et majoritairement par surdosage (51.8% chez les femmes versus 39.8% chez les hommes)(32). Zelinkova et al.(33) dans une analyse rétrospective de 843 dossiers de patients adultes atteints de maladie inflammatoire chronique intestinale (MICI), décrivent un risque d'EI allergique aux antiTNF α significativement plus important chez les femmes. La conséquence directe est un plus grand taux d'arrêt des traitements par antiTNF α dus aux EI chez les femmes (19% versus 9%, $p=0.024$). Enfin, une étude nationale sur bases médico-administratives comprenant plus de 9 millions d'hospitalisations aux Pays-Bas sur 5 ans, a retrouvé une différence liée au sexe dans les types d'EI rencontrés, et un risque particulièrement augmenté chez les femmes d'EI lié à un médicament cardio-vasculaires(34).

L'évaluation du médicament pour les femmes ne peut donc pas se baser sur une simple extrapolation des résultats observés dans une population d'essai clinique à prédominance masculine au vu des éléments cités plus haut. Des progrès majeurs ont été réalisés pour améliorer l'accès des femmes aux essais cliniques. En 1993, le « NIH revitalization act », en ré-autorisant l'inclusion des femmes dans les essais cliniques, acte la nécessité de prendre en compte la différence liée au sexe dans l'évaluation des médicaments. L'Office of Women's Health, office, un organisme gouvernemental créé aux USA en 1994 pour promouvoir la santé des femmes, a permis par ses recommandations auprès des instances décisionnaires, une veille scientifique de la place des femmes dans les essais cliniques, et un quasi doublement des

comparaisons homme/femme dans les essais cliniques pivots des médicaments autorisés entre le début et la fin de la décennie 1990(35). Depuis 2012, le congrès américain demande à la FDA de détailler les populations incluses dans les essais cliniques des médicaments nouvellement autorisés. Ainsi en 2018, les femmes représentaient en moyenne 56% (24 620/43 966) des inclusions totales dans les essais cliniques, selon le dernier rapport de la FDA(36). Il était de 55% et 40% respectivement en 2017 et 2015. Au niveau mondial, la participation féminine aux essais cliniques en 2017 était de 43%. Ce taux moyen, s'il montre un effort constant dans la volonté d'atteindre la parité, ne reflète cependant pas la disparité selon les indications et les phases de développement du médicament. Scott et al. dans une revue de littérature sur les essais pivots de 36 médicaments cardiovasculaires pour les demandes d'autorisation auprès de la FDA, ont rapporté un taux d'inclusion moyen de 46% (de 22% à 81%), avec une hétérogénéité(37) selon les indications. Les femmes étaient sous représentées dans les essais concernant les arrêts cardiaques, les maladies coronariennes, et les infarctus du myocarde. Elles étaient par contre surreprésentées dans les essais portant sur l'hypertension artérielle pulmonaire.

Dans une analyse des dossiers d'enregistrement de la FDA de plusieurs classes médicamenteuses entre 1986 et 2015, Labots et al.(38) ont montré que si la parité était obtenue dans les essais de phase III (49% de femmes), elles représentaient encore moins d'un quart des patients inclus dans les essais de phase I seuls (22%) ou combinés I/II (25%). Dans la même étude, ils ont également démontré le décalage, pour certains médicaments entre la proportion de femmes représentée dans les essais cliniques, et la population prévalente (figure 1) atteinte de la maladie. Pour 10 médicaments, cette différence était supérieure à 20%.

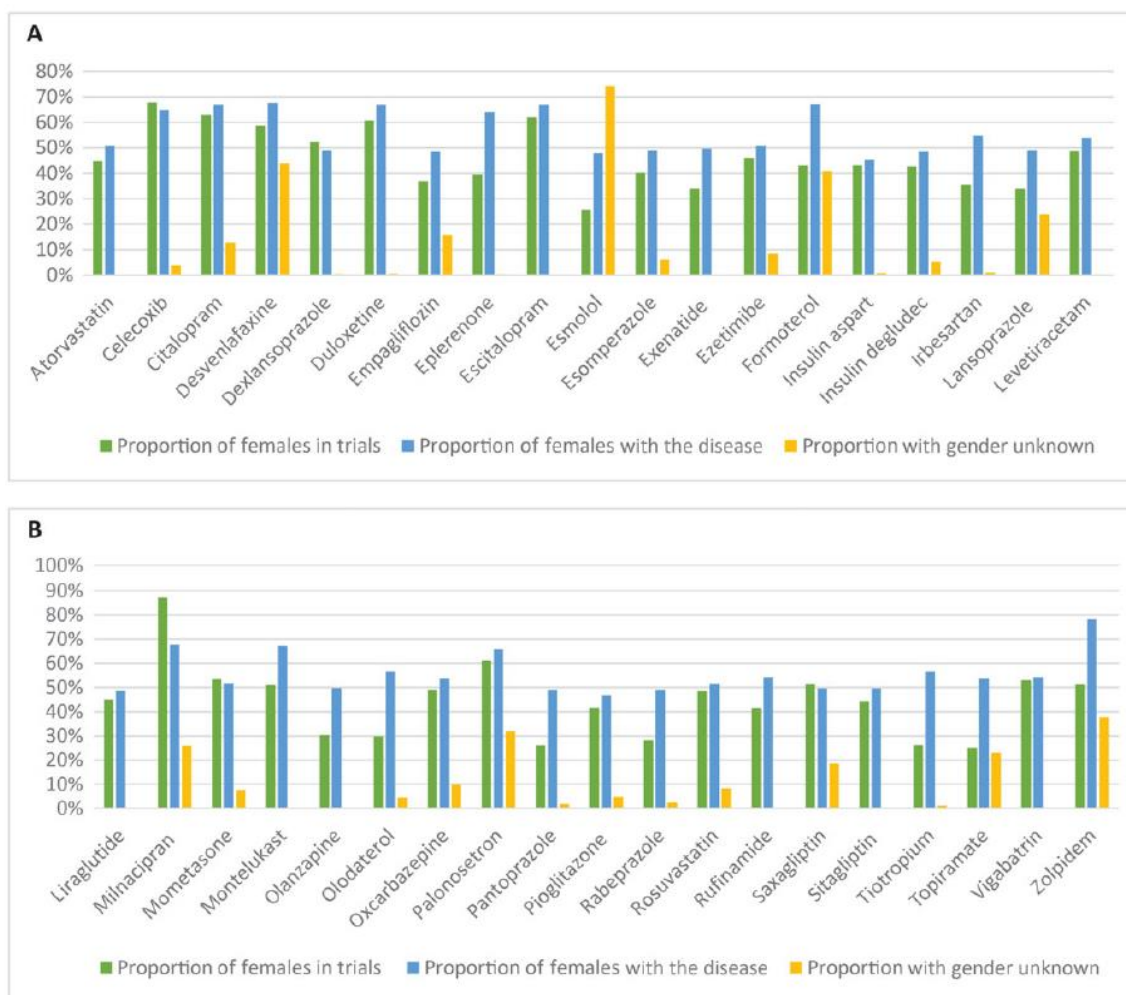


Figure 1. Représentation du pourcentage de femmes participant aux essais cliniques (39) versus la proportion de femmes atteintes de la maladie (en bleu) et de patients dont le genre n'est pas reporté (38)

Si la parité semble globalement acquise mais perfectible dans les essais cliniques, cette considération s'arrête au taux d'inclusion, et sa transposition en vie réelle est insuffisante. Malgré des données montrant une différence significative dans les essais cliniques entre les hommes et les femmes, il n'y a pas d'application de ces constats au moment de la commercialisation, et les posologies restent uniques. Aux Etats Unis, sur les 300 nouvelles autorisations de commercialisations accordées par la FDA entre 1995 et 2000, seulement 163 incluaient des analyses pharmacodynamiques stratifiées sur le sexe. Parmi ces traitements, 11 présentaient pourtant une différence de 40% des paramètres PK entre hommes et femmes(40). Excepté la mention de cette différence sur l'emballage, aucune adaptation posologique n'a été faite.

Ce n'est donc généralement qu'après la commercialisation que l'on observe ces effets indésirables liés au sexe. En 2013, après avoir mis en évidence une diminution de la clairance chez les femmes suite à des cas déclarés de surdosage, la FDA a recommandé de diviser par 2 la posologie de zolpidem pour certaines formes galéniques (« *FDA has informed the manufacturers that the recommended dose of zolpidem for women should be lowered from 10 mg to 5 mg for immediate-release products* »)(41).

Le fossé entre hommes et femmes dans l'évaluation du médicament se réduit grâce aux mesures prises par les différentes autorités, mais persiste au fur et à mesure des recommandations. Maintenant que les femmes ont quasi accès également aux essais cliniques par rapport aux hommes, il est nécessaire que leurs résultats propres soient analysés comme tels, et présentés comme un résultat principal, et non comme une analyse exploratoire ou en sous-groupe. En 2015, le NIH sur proposition de L'Office of Women's Health, a émis une recommandation que le sexe soit une variable prise en compte systématiquement dans le design des essais cliniques, et dans le plan d'analyse(42).

Une des raisons majeures de l'exclusion des femmes des essais cliniques est le risque supposé de grossesse au cours d'une participation dans un essai, et le risque tératogène supposé. Shields et al. ont constaté que parmi les études interventionnelles de phase IV répertoriées sur clinicaltrials.gov sur 3 mois consécutifs fin 2011 et portant sur des médicaments non tératogènes, 95% (348/367) d'entre elles excluaient les femmes enceintes(43). La consommation de médicaments des femmes enceintes n'a fait qu'augmenter depuis les années 1970, en particulier les inhibiteurs calciques dans l'hypertension artérielle gravidique(44), et les médicaments psychotropes qui sont prescrits dans environ 10% des grossesses(45, 46). L'étude française la plus récente sur l'Echantillon Généraliste des Bénéficiaires (EGB), un échantillon représentatif de la population française au 1/97ème, a montré sur les données du Système National des Données de Santé (SNDS), que 95.6% des femmes enceintes ont au moins une prescription médicamenteuse durant leur grossesse(47). Les médicaments les plus utilisés durant la grossesse étaient le phloroglucinol (48.0%), le fer (56.0%), et le paracétamol (67.1%). Si les deux premiers médicaments cités ne présentent pas d'effet tératogène, la toxicité du paracétamol est controversée en particulier sur le risque de troubles du comportement et du développement(48). Dans une étude cohorte prospective danoise

incluant 64 322 nouveaux nés et leurs mères, Liew et al. ont démontré un risque accru de Trouble du Déficit d'Attention avec Hyperactivité (TDAH), ainsi que des troubles hyperkinétiques durant les 7 premières années de vie, chez les enfants exposés pendant au moins un trimestre de grossesse au paracétamol (RR ajusté pour les troubles hyperkinétiques : 1.37; 95% CI, 1.19-1.59 ; RR ajusté pour le risque d'utilisation de médicaments indiqués dans les TDAH : 1.29; 95% CI, 1.15-1.44)(49). D'autres auteurs considèrent que les études actuelles ne sont pas assez robustes pour juger de la causalité du paracétamol, mais militent pour une réévaluation de sa sécurité pendant la grossesse(50, 51).

D'importantes modifications physiologiques surviennent pendant la grossesse, modifiant parfois significativement les paramètres pharmacocinétiques(52). La motilité intestinale diminue, augmentant potentiellement l'absorption de certains médicaments. Le volume de distribution augmente d'environ 8 litres en eau totale, provoquant une hypoalbuminémie relative, ce qui entraîne une diminution de la liaison aux protéines, diminue les pics sériques, et l'exposition moyenne au médicament. Le métabolisme hépatique est altéré, avec une modification de la répartition des CYP450, et de la composition des acides biliaires. La clairance rénale augmente de 30 à 40%. Enfin, la mise en place d'une circulation materno-fœtale à travers le placenta complexifie les échanges et impose une double vigilance à la fois chez la mère, et chez le fœtus, et à plus long terme, chez l'enfant(53).

La FDA a émis des recommandations pour prendre en compte ces caractéristiques des femmes enceintes dans les essais thérapeutiques, mais aucune mesure coercitive ou contraignante quant à leur inclusion(54). Cette position conservatrice est d'autant plus surprenante qu'elle s'applique également dans les situations où le bénéfice direct pour la mère et le fœtus semble évident. Ainsi, si des femmes enceintes atteintes du virus Zika ont bien été incluses dans les cohortes prospectives, elles ont été systématiquement exclues des essais vaccinaux malgré les recommandations multidisciplinaires militant pour leur participation au vu du bénéfice direct qu'elles y trouveraient (55). En 2010, durant la pandémie de grippe H1N1, les femmes enceintes ont été identifiées comme population à risque, mais aucune donnée d'immunogénicité ou de pharmacocinétique spécifique n'était disponible (56). Un essai vaccinal a dans les suites été mis en place pour justement apporter des données spécifiques, mais a été arrêté après 3 ans faute de recrutement suffisant, après n'avoir inclus que 58 femmes enceintes sur les 200 prévues initialement (57).

Devant ces paradoxes, certains auteurs militent pour que les femmes enceintes ne soient plus considérées comme des « populations vulnérables » mais des patientes « scientifiquement complexes », arguant que lorsqu'elles reçoivent une information claire et éclairée, les femmes enceintes sont les plus à même d'évaluer le rapport bénéfice risque pour elles et leur fœtus (58, 59). Si plusieurs recommandations émises récemment vont dans le sens d'une évaluation spécifique du médicament chez la femme enceinte, et plus largement chez la femme en âge de procréer, la FDA recommande encore de les exclure si possible des phases I et II, mais propose également de confier la décision à un éthicien s'il est inclus précocement dans le programme de développement du médicament concerné (60). Une récente directive de la FDA parue cette année conforte cette position en demandant pour le moment de renforcer l'évaluation de la sécurité du médicament dans cette population en utilisant les méthodes alternatives aux essais cliniques (cohortes prospectives, registres...) à partir des données en vie réelle (61).

1.2. Les enfants :

La population pédiatrique est la population particulière pour laquelle il y a sans doute eu le plus de considération dans le développement et l'évaluation du médicament durant ces 20 dernières années. Les mesures successives aux USA et en Europe ont permis de faciliter le développement et l'accès des essais cliniques à la population pédiatrique, tout en évitant de retarder le développement des indications chez l'adulte. La première réglementation majeure pour cette population a été celle de la FDA, avec le *Pediatric Research Equity Act* (PREA) en 2002, obligeant les industriels à mettre en place des essais pédiatriques dans leur programme de développement quand l'indication était chez l'adulte et l'enfant, et quand il était attendu que la population pédiatrique soit exposée en vie réelle. En 2003, le *Best Pharmaceuticals for Children Act* (BPCA) a été adopté, listant les médicaments nécessitant une évaluation spécifique en population pédiatrique. Les études demandées dans le cadre du PREA sont obligatoires, alors que le BPCA est facultatif. En contrepartie, des financements sont accordés pour mener des essais pédiatriques ainsi que des extensions de brevets(62). L'une des mesures importantes a été l'instauration en 2007 de l'« European pediatric regulation », contraignant tout demandeur auprès de l'EMA d'autorisation de commercialisation d'un médicament chez l'adulte, de soumettre dans le même temps un Plan d'Investigation Pédiatrique (PIP), qui doit être validé par le Comité Pédiatrique de l'EMA (Paediatric Committee – PDCO). Son

instauration a permis une nette augmentation des autorisations de médicaments à visée pédiatrique, dont 25% en néonatalogie(63). (figure 2)

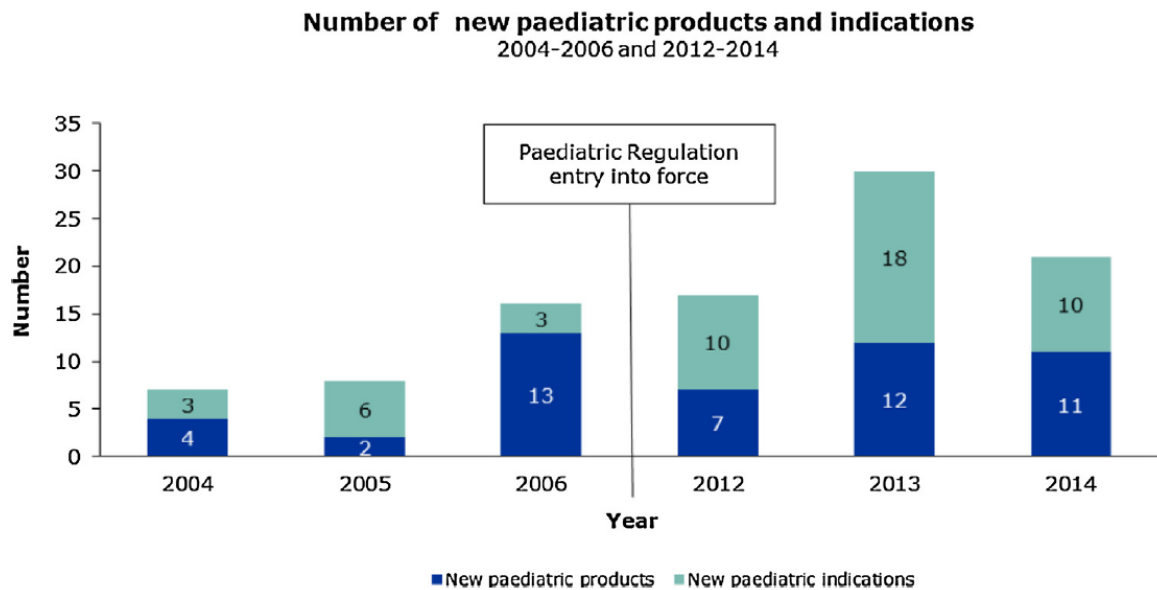


Figure 2. Nombre d'autorisations européennes en pédiatrie en 2004-2006 et 2012-2014 (63)

Cependant comme pour les autres populations, l'évaluation du bénéfice risque en pédiatrie, centrée sur les essais cliniques, présente des lacunes difficilement surmontables :

- la FDA distingue les prématurés, les enfants nés à terme (0-27j), les nourrissons (28j-23mois), les enfants (2-11ans), et les adolescents (12 à 18 ans). Elle précise néanmoins que cette catégorisation est arbitraire, et peut varier en fonction des régions ou des indications. Ces classes d'âge diminuent le potentiel de patients à inclure lorsqu'on ne s'intéresse qu'à une seule classe, ou bien nécessite parfois d'augmenter le recrutement, afin de pouvoir avoir assez de puissance pour conduire des analyses en sous-groupes.
- les différences pharmacodynamiques et pharmacocinétiques parfois importantes par rapport à l'adulte et même entre les différentes classes d'âge pédiatriques), sont depuis longtemps bien démontrées, mais rarement prises en compte dans des essais cliniques qui cherchent toujours à avoir une population homogène(64).
- Il est nécessaire dans certaines indications de développer une galénique différente de celle de l'adulte, ce qui est parfois impossible sur les propriétés physico-chimiques du principe actif.
- Pour le laboratoire il s'agit d'un enjeu financier. Le coût d'un Plan d'Investigation Pédiatrique est estimé à lui seul à 20 millions d'euros (65). Les mesures incitatives des

autorités semblent tout de même pallier à ce coût puisque le taux de médicaments avec indication pédiatrique en Europe est passé de 25% à plus de 90% depuis la mise en place de ce programme (66).

En balance avec les obligations réglementaires, les considérations éthiques imposent de limiter les essais cliniques chez les enfants et le nombre d'enfants inclus. Afin de concilier ces deux aspects, plusieurs approches ont été proposées :

- l'extrapolation à partir des classes d'âge supérieures. Cette approche est présentée dans les recommandations en vigueur, et consolidée par plusieurs rapports des autorités. Dans une revue de 95 rapports publiés (European public assessment report – EPAR) de médicaments autorisés via la procédure centralisée européenne, seules 66% des études étaient nécessaires, 22% auraient pu être extrapolées partiellement, et 12% jugées inutiles(67). De façon intéressante, sur les 210 PIP revus par le PDCO en 2010, 22% (n=47) utilisaient la modélisation ou la simulation comme outil d'extrapolation. L'EMA a depuis publié un avis sur l'utilisation de l'extrapolation dans le développement du médicament en pédiatrie en 2018 (68). L'extrapolation ne doit pas remplacer l'évaluation par l'expérience de l'essai, mais peut lorsque le rationnel scientifique (pharmacodynamie et pharmacocinétique essentiellement) est, être utilisé s'il existe un plan d'extrapolation prévu a priori.
 - A côté des essais cliniques au design habituel, se développent les essais dits « adaptatifs » ou pragmatiques, donc le design peut changer au cours de l'essai en fonction des inclusions de populations. La FDA recommande en particulier pour la pédiatrie (2-11ans) de s'orienter vers ces essais adaptatifs afin d'améliorer le nombre d'essais pédiatriques tout en diminuant la durée d'exposition au médicament pour les enfants inclus. Les méthodes et différents designs adaptatifs sont développés dans le chapitre 2.2.1 de ce mémoire (69).
 - Davis et al. proposent de permettre les inclusions dans plusieurs essais cliniques en même temps, afin de pallier aux difficultés d'inclusion dans certaines classes d'âge (tableau 3)(70). Pour l'instant cette possibilité n'a pas été évoquée par les différentes instances.
-

Eviter la co-inclusion	Co-inclusion envisageable
- Essais de phase précoce avec PK - Essais randomisés - Essais randomisés avec ≥ 2 traitements avec interactions connues - Essais avec critères de jugements similaires - Essais ciblant spécifiquement un même organe	- Etudes courtes de PK et/ou sécurité - Dispositifs médicaux - Essais factoriels avec des échantillons de taille adéquate - Essais sur médicaments utilisés en soins courants en néonatalogie

Tableau 3. Critères de décision pour une co-inclusion dans plusieurs essais cliniques selon Davis et al.(70))

1.3. Maladies rares et orphelines :

Une maladie rare est une maladie qui affecte un faible nombre de personnes comparé à la population générale. Selon la commission européenne environ 7000 maladies rares sont référencées, ce qui représente 3 millions de personnes en France, 30 millions en Europe et 25 millions aux Etats-Unis, et 7 à 8% de la population mondiale(71). Mais la définition de maladie rare varie selon les régions (Tableau 4)(72). Aux états unis, il s'agit des maladies touchant moins de 200 000 habitants, alors qu'en Europe, elle est de 5/10 000 (soit <256 000 rapportée à une population totale de 512 millions d'habitants).

Ce sont des maladies souvent chroniques, et potentiellement graves. L'origine est génétique dans 80% des cas, les autres causes sont infectieuses, auto-immunes ou cancéreuses. La population pédiatrique représente 50% des cas, et 30% des patients atteints de maladie rare meurent avant l'âge de 5 ans(73).

Pays	Etats Unis	Europe	Japon
Prévalence pour désignation orpheline	< 200 000	< 5/10 000	< 50 000
Exclusivité commerciale	7 ans	10 ans (+2 si indication pédiatrique)	10 ans
Crédit d'impôt accordé	50% des coûts de la recherche cliniques	Non (pas au niveau européen)	Oui (6% coûts cliniques et non-cliniques)
Dérogation aux demandes d'autorisations	Oui	Réduction des droits à payer	Non
Procédure accélérée d'autorisation	Oui	Oui (via la procédure centralisée)	Oui

Tableau 4. Comparaison des définitions et réglementation sur les maladies rares (74) (73) (75)

Les barrières à l'évaluation du médicament dans les maladies rares sont multifactorielles. Premièrement, la pluralité des définitions en fonction des régions implique qu'une maladie qui touche 250 000 personnes est une maladie rare en Europe mais pas aux Etats Unis, empêchant donc dans cette région l'accès aux mesures incitatives, financières et réglementaires pour le développement du médicament (table 4). Cette hétérogénéité a été pointée par l'OMS en 2013 comme un frein à la conduite à la recherche et au développement des traitements dans ces maladies, mais n'a toujours pas réussi à faire l'objet d'un consensus (76).

La connaissance de la physiopathologie, l'évolution naturelle, et les données épidémiologiques de la maladie sont souvent limitées voir même inconnues. Les patients atteints de maladie rares sont souvent éparpillés à travers différents pays et l'estimation de la population prévalente est difficile(77).

50% des patients n'ont pas de diagnostic précis et le délai moyen avant diagnostic est de 18 mois du fait des symptômes non spécifiques dans les phases précoces(78). Ce retard au diagnostic pose le problème de l'évaluation du médicament potentiellement au moment où il peut modifier le pronostic de la maladie. Aldenhoven et al., dans le syndrome de Hurler, une mucopolysaccharidose de type 1 (MPS I) responsable de troubles morphologiques et d'une dégradation intellectuelle progressive, ont démontré dans une étude rétrospective incluant 222 patients sur 26 ans, que plus le traitement par greffe de moelle osseuse était effectué précocement, moins la dégradation intellectuelle était prononcée à long terme(79). Conscients

de cette problématique, les décideurs ont fait de la réduction du délai au diagnostic l'une des priorités dans les plans d'action dédiés aux maladies rares(80).

1.4. Personnes âgées :

La population gériatrique est la fraction de la population qui a la plus forte croissance. L'évolution démographique montre qu'en 2030, 35% de la population française sera âgée de 65 ans ou plus. Selon l'OMS, entre 2000 et 2050, la proportion de la population mondiale des plus de 60 ans doublera pour passer d'environ 11% à 22%. Le nombre absolu de personnes âgées de 60 ans et plus devrait augmenter pour passer de 605 millions à deux milliards au cours de la même période. En France, en 2014, les sujets âgés de 60 ans et plus représentaient 27% de la population, ont consommé 53.1% des médicaments remboursés(81). Cette population devrait donc représenter une fraction importante de la population incluse dans les essais cliniques. Une revue systématique des essais randomisés jusqu'à 2008 concernant 4 classes médicamenteuses fréquemment utilisées dans cette population (pioglitazone, rosuvastatine, risedronate, et valsartan) n'a retrouvé que 3 études (2 pour le valsartan, 1 pour le risedronate) spécifiquement conçue pour évaluer cette population(82). Dans plus de la moitié des essais étudiés dans cette même étude, la proportion de patients >65 ans inclus était inférieure de moitié à la population rejointe, estimée sur les données du SNIIRAM (Système national d'information inter-régimes de l'Assurance maladie). Une récente analyse sur 182 dossiers d'autorisations initiales délivrées par la FDA ne retrouvait des données de pharmacocinétique sur les sujets âgés que dans 62% des cas, et seulement 45% des dossiers présentaient des informations sur la sécurité et l'efficacité pour cette population(83).

Néanmoins, des progrès sont observés mais restent fragiles. Avant 1980, aucune demande d'autorisation déposée à la FDA ne contenait d'information sur les personnes âgées, contre 76% sur la période 2010-2018(83). Si une analyse ponctuelle de la FDA en 2015 retrouve une participation moyenne satisfaisante de 37%, 15% et 6% pour les sujets âgés de respectivement 60, 75, 80ans et plus, ce taux ne s'est malheureusement pas maintenu, avec 32% de patients âgés de plus de 65 ans en 2017, et 15% en 2018(18). Les raisons de cette sous-représentation sont multiples(84) :

- Difficulté à obtenir le consentement
- Multiples comorbidités empêchant l'évaluation du critère de jugement

- Polymédication pouvant entraîner des interactions
- Difficultés d'observance des procédures de l'étude
- Nécessité d'avoir des galéniques et conditionnements adaptés aux personnes âgées
- Problèmes logistiques et institutionnels
- Besoin d'assistance médicale/sociale
- Choix de l'investigateur et perceptions des difficultés de screening
- Restrictions des protocoles avec critère d'exclusion sur l'âge

Cette sous-représentation pose la question de la validité externe des résultats des essais cliniques pendant la phase de développement, et de l'extrapolation des données provenant principalement d'une population plus jeune. Les modifications physiologiques du vieillissement impactent l'interaction PK/PD avec le médicament. L'augmentation de la masse grasse chez le sujet âgé et la chute du taux d'albumine sérique d'environ 30% modifient le volume de distribution (85). Le métabolisme hépatique est diminué par l'atrophie hépatique physiologique, à la fois anatomique avec une perte de poids, et fonctionnelle avec une diminution du rendement des cytochromes P450. La diminution du flux sanguin hépatique entraîne également une réduction de l'effet de premier passage hépatique. Enfin la diminution du débit de filtration glomérulaire et une moindre efficacité de la sécrétion tubulaire impose d'adapter la posologie des traitements concernés par une élimination rénale (86).

Paradoxalement, peu de recommandations ou de lois ont été promulguées pour les sujets âgés comparativement aux autres populations particulières. Une première recommandation de la FDA en 1984 encourageait l'inclusion des sujets de 65 ans et plus dans les essais cliniques. En 1993, le Conseil international d'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des médicaments à usage humain (International Conference on Harmonization of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use – ICH) a appelé à inclure les sujets âgés >75 ans dans les essais cliniques. Ce n'est qu'en fin 2016 à travers le « 21st Century Cures Act », que le NIH a été mandaté pour étudier les barrières à l'inclusion des sujets âgés dans les essais cliniques(87). Cette loi a permis la publication de recommandations de la FDA en Juin 2019 pour augmenter la diversité des patients inclus, avec en intérêt pour les sujets âgés (14):

- L'arrêt de l'utilisation d'une borne supérieure arbitraire d'âgeLa caractérisation précoce dans le plan de développement de données PK/PD représentatives du sujet âgé

- L'utilisation d'essais pragmatiques/adaptatifs pour limiter le nombre de sujets exposés
- Enrichir l'essai par un bras de sujets âgés lorsque cela est pertinent
- Adapter les contraintes des essais aux personnes âgées (formulation adaptée du principe actif, diminuer la fréquence des visites,...)

Un autre moyen d'améliorer l'évaluation de l'efficacité des traitements dans la population âgée est d'utiliser des critères de jugement spécifiques. Plusieurs sociétés savantes en oncologie ont émis entre 2010 et 2013 des recommandations sur la méthodologie à adopter dans les essais cliniques dédiés aux sujets âgés, et en particulier la modification des critères de jugement à adopter dans cette population (88, 89). La survie globale reste un critère de jugement essentiel, mais l'évaluation de la santé conditionnée à la qualité de vie (health related quality of life) et surtout l'utilisation des « patient reported outcomes » (PRO)(89) en tant que critère de jugement est préconisée. Une première évaluation Le Saux et al. qui a comparé les critères de jugement utilisés avant et après la publication de ces recommandations semble montrer que dans les essais de phase III en oncologie gériatrique, l'utilisation des PROs a certes augmenté numériquement de 19% à 33% suite à la mise en place des recommandations, même si cette augmentation n'est pas significative ($p=0.10$), mais montre surtout que les PRO ne sont toujours pas utilisés comme critère de jugement principal (<10% dans les 2 périodes)(90).

1.5. Résumé

En résumé, l'évaluation de l'efficacité et de la sécurité du médicament dans les essais cliniques chez les populations particulières est doublement insatisfaisante. Premièrement comme pour la population générale, nous avons démontré que la population cible incluse dans les essais cliniques est en général différente de la population rejointe. Deuxièmement ces populations sont sous-représentées dans les essais cliniques. Cette sous-représentation qui est le résultat de limites historiques et/ou culturelles, ne devrait plus exister si l'on se réfère aux connaissances accumulées sur les spécificités pharmacologiques de ces populations. Malgré les efforts effectués ces dernières décennies, grâce aux politiques incitatives des différentes autorités réglementaires, l'inclusion de ces catégories reste insuffisante. La définition d'une population particulière aujourd'hui n'étant pas forcément celle de demain, il est nécessaire de mettre en place et valider d'autres moyens complémentaires d'évaluation du bénéfice-risque adaptés à ces populations particulières.

2. Les Méthodes alternatives à l'essai clinique dans l'évaluation du médicament dans les populations particulières :

2.1. Design des essais cliniques dans les populations particulières

Les prérequis pour l'évaluation du médicament sont communs à toutes les maladies : il doit faire la preuve de sa sécurité et son efficacité dans des essais méthodologiquement bien conduits(91, 92). Cependant, il est parfois impossible d'arriver aux standards requis(93, 94). Dans ces cas, la FDA peut accorder une autorisation de commercialisation sur la base d'un rationnel médical et scientifique pertinent. Depuis 2010 les deux-tiers des médicaments avec indication de maladie orpheline qui ont été évalués par la FDA ont eu leur autorisation sans pour autant fournir le même niveau de preuve que pour les maladies à forte prévalence. D'autres freins logistiques, tels que l'impossibilité d'administrer le médicament à des sujets sains contrôles, ou bien l'extrême faible prévalence de certaines maladies, peuvent également limiter les possibilités d'un essai clinique « classique » avec 2 groupes parallèles(39, 95). Avec ce design classique en groupes parallèles, Gallin et al. ont par exemple mis 10 ans à recruter 39 patients atteints de granulomatose chronique dont la prévalence est de 1/217 000, dans un essai randomisé en groupes parallèles versus placebo(96).

2.1.1. Adapter les essais cliniques aux populations particulières :

Plusieurs pistes sont possibles pour outrepasser ces difficultés et améliorer l'évaluation du médicament dans les populations rares. L'approche est dichotomique : rester dans la réalisation d'un essai clinique, mais l'adapter pour être applicable aux populations particulières, ou bien utiliser d'autres sources de données, principalement observationnelles.

2.1.1.1. Minimiser la taille de l'échantillon

Afin de pallier un effectif souvent insuffisant, dispersé, et donc difficilement incluable, plusieurs méthodes ont été proposées. Certaines sont des mesures générales non spécifiques aux maladies rares. Par exemple, il est possible d'augmenter la durée de l'étude, afin de

capturer plus d'événements chez les sujets inclus. A contrario, n'inclure que les sujets à haut risque d'événement permet de réduire la durée de l'essai et le nombre de sujets à inclure. Le séquençage génétique est un moyen de plus en plus fréquemment utilisé pour sélectionner ces patients à risque (97, 98). Enfin, l'utilisation d'un plan factoriel, qui consiste à évaluer simultanément plusieurs traitements au sein d'un seul et même groupe, a été proposée, et permet de s'affranchir de la question d'un groupe contrôle de sujets non atteints. Le défaut commun de ces méthodes est qu'il implique 2 traitements, ce qui n'existe pas toujours d'une part, et l'utilisation d'un placebo n'est plus privilégiée lorsque la maladie est potentiellement grave(99).

Une autre façon de réduire le nombre de sujets est d'utiliser un critère de jugement qui n'est pas binaire/qualitatif. L'emploi d'un critère de jugement continu, de substitution, composite, ou des mesures répétées, peut significativement faire diminuer le nombre de sujets à inclure, mais uniquement sous couvert d'hypothèses validées(100). Un critère quantitatif ne peut être utilisé que si sa variance est faible. Il est parfois difficile de valider un critère de substitution dans les populations particulières, lorsque la présentation de la maladie est très hétérogène, surtout dans les maladies rares. Lorsque ces hypothèses ne sont pas vérifiées, l'utilisation d'un critère composite peut permettre d'augmenter la puissance statistique, par augmentation du nombre d'événements d'intérêt(101).

Enfin, plusieurs auteurs ont développé et argumenté l'apport des « designs adaptatifs »(102, 103). Il s'agit d'essais cliniques dont certains paramètres du design vont être modifiés par les résultats prospectifs de l'étude, analysés lors d'une analyse intermédiaire prévue a priori. On distingue la randomisation adaptative, et les essais séquentiels. La randomisation adaptative, aussi appelée « play the winner » ou « drop the loser », est une méthode consistant à modifier les probabilités d'allocation d'un traitement au cours de l'essai en fonction des résultats des patients précédemment inclus (104). Le premier patient inclus à 50% de chance de recevoir le traitement A ou B. Au fur et à mesure de l'essai, cette chance va être modifiée en fonction du taux de succès de A et B réactualisé au cours de l'essai. On optimise ainsi la diminution de perte de chance au fur et à mesure des inclusions dans l'essai.

Dans les essais séquentiels, les données sont analysées de manière intermittente afin de guider la décision sur la poursuite ou non de l'essai, en fonction du critère de jugement choisi (sécurité, efficacité, futilité). Ceci permet de minimiser le nombre de patients exposés au médicament, mais nécessite de contrôler l'inflation du risque alpha à cause des comparaisons multiples, ce qui peut finalement faire augmenter le nombre de sujets, si les tests se multiplient trop.

2.1.1.2. Maximiser le nombre de patients traités

Le risque d'être dans le groupe placebo et ne pas avoir accès au traitement sont deux paramètres qui peuvent significativement entraver les inclusions et la conduite de l'essai clinique(105). Certains designs peuvent minimiser ce risque, comme le design en cross-over par exemple(106). Ce design permet non seulement d'assurer au patient l'exposition au traitement étudié, mais il est également plus efficace en termes de puissance statistique. Néanmoins, il est nécessaire que l'état ou la maladie du patient soit considéré comme stable durant la période d'étude. Les maladies rares sont souvent chroniques et évolutives et peuvent entraîner un biais dans l'évaluation du médicament, si la différence entre 2 périodes est due à la maladie et non au médicament. De plus, il est parfois nécessaire d'attendre une période de wash-out entre 2 périodes pour assurer une évaluation non biaisée, ce qui peut être compliqué selon la gravité de la maladie(107).

Le design « n-of-1 » est un autre cross-over particulier, avec une étude ne comprenant qu'un seul patient (108). Le patient est traité en double aveugle, il s'agit non pas avec ce design de démontrer la supériorité du traitement à l'étude, mais d'obtenir une information protocolisée et homogène pour premièrement optimiser la prise en charge individuelle du patient inclus, et deuxièmement, permettre a posteriori d'obtenir des informations plus générales à partir de données recueillies dans la pratique clinique de ces essais. Cornu et al. et Gupta et al. ont publié tous deux des algorithmes de décision sur le design à utiliser dans les essais cliniques sur maladies rares, mais qui ne prennent pas en compte la stabilité et l'évolution naturelle de la maladie par exemple (102, 103).

2.1.1.3. Limiter les biais

L'un des moyens les plus communs d'éliminer des facteurs de confusion est l'appariement sur un score de propension(109, 110). Lors d'une comparaison entre 2 groupes, l'impact d'un déterminant du patient ou de la maladie et non du traitement sur le critère de jugement peut biaiser l'interprétation des résultats et doit donc être pris en compte. Le score de propension, construit à partir de variables d'appariement choisies en amont, permet d'isoler de manière plus ou moins précise selon les critères d'appariement et de les remplacer par un score ou une échelle. Dans une étude chez 16 insuffisants rénaux en phase terminale sous hémodialyse, Lu

et al. ont utilisé un score de propension prenant en compte l'âge, la présence d'un diabète, afin de contrôler les facteurs de confusion, dans l'évaluation du risque de spondylodiscite infectieuse(111). Néanmoins, si le choix des variables n'est pas rigoureusement choisi avant la rédaction du protocole, les variables non contrôlées fausseront possiblement les résultats.

Les études « self-control » design :

Il s'agit d'étude où le patient est son propre témoin. Similaire aux essais séquentiels des essais cliniques, ce design a pour objectif de mesurer les effets de l'exposition à un médicament. Le Self Case Control Series (SCCS)(112). L'avantage de cette méthode est qu'elle n'est pas sensible aux facteurs de confusion, puisqu'il s'agit d'une comparaison intra-sujet. Ce design permet d'augmenter considérablement la puissance de l'étude, et limite le nombre de sujets à inclure. Néanmoins les études SCCS ou les essais séquentiels sont sensibles aux facteurs de confusion dépendant du temps, comme l'aggravation de la maladie.

2.1.2. Essais in silico

Avec l'augmentation de la complexité des protocoles et l'émergence des traitements des pathologies chroniques ou dégénératives, les essais cliniques sont de plus en plus longs et coûteux, pour une faible proportion de médicaments finalement commercialisés, d'environ 7%.(113). Hormis le coût financier, le coût humain est également non négligeable, avec un risque d'effets indésirables parfois sévères. Des limites constatées de cette évaluation in vivo et in vitro, le champ des méthodes in silico (du silicium, composant essentiel des puces informatiques) a récemment émergé, grâce notamment à l'appui des autorités réglementaires américaines et européennes. En 2017, le congrès américain a validé le financement du « 21st Century Cures Act » et mandaté la Food and Drug Administration (FDA) pour promouvoir les essais in silico, et créer un modèle complet du corps humain, qui servira ensuite à l'évaluation des médicaments et des dispositifs médicaux (« [...] *creation of a full human in silico model, able to test drugs and devices across the entire body, including long-term effects and among distinct populations* »(, 2018 #1507). L'Agence Européenne du Médicament (European Medicine Agency – EMA) a de son côté inclus la promotion des essais in silico dans son programme « Regulatory Science to 2025 » et mis en place un groupe de travail spécifique sur ce sujet(68).

Il s'agit d'un ensemble de méthodes numériques obéissant aux lois de la physique et de la chimie et qui, à partir de principes mathématiques et/ou statistiques, permettent de simuler ou de modéliser un phénomène biologique à l'aide de l'outil informatique. Cette méthode a été développée initialement pour quantifier la relation entre des structures et des propriétés, en pré-clinique (QSAR - Quantitative Structure Activity Relationship). Une de ses contributions majeures est l'étude des interactions entre perturbateurs endocriniens et les récepteurs, permettant ainsi à la FDA de construire une base de données, la Endocrine Disruptor Knowledge Base (EDKB)(114). Appliquée aux essais cliniques, cette modélisation ambitionne d'évaluer l'effet d'un médicament sur un patient pour une pathologie donnée. Sur des données connues, mêmes peu nombreuses, il est possible de modéliser différents paramètres d'une étude, comme la population à inclure, les caractéristiques pharmacologiques du médicament, l'évolution naturelle de la pathologie, etc... et ensuite simuler virtuellement la conduite de l'essai clinique correspondant (Figure 3). Cette approche novatrice et pragmatique permet de s'affranchir des barrières éthiques ou logistiques et d'étudier des maladies ou événements non évaluables en vie réelle. Pour l'instant, cette méthode est un complément ou une phase pilote, pour améliorer l'efficacité des essais cliniques, mais ne se substitue pas à l'expérience obtenue sur un vrai patient. Par exemple, dans le traitement anticoagulant des fibrillations atriales, la stratégie à adopter (choix d'anticoagulant) prenant en compte les données pharmacogénomiques (métaboliseur lent à rapide pour la warfarine) et l'âge du patient (moins ou plus de 65 ans) est encore débattue, avec des résultats discordants dans les essais cliniques. Ravvaz et al. ont simulé, à partir des données de 14206 patients, 100 essais *in silico* à 5 bras incluant chacun 15 000 patients. Cette méthode leur a permis de trouver pour chacun des 5 bras la stratégie optimale d'anticoagulation(115). En appliquant plusieurs designs sur une même population virtuelle, il est possible d'affiner l'évaluation et de trouver le design le plus adapté par la suite, pour la conduite d'un essai clinique sur une population réelle(116).

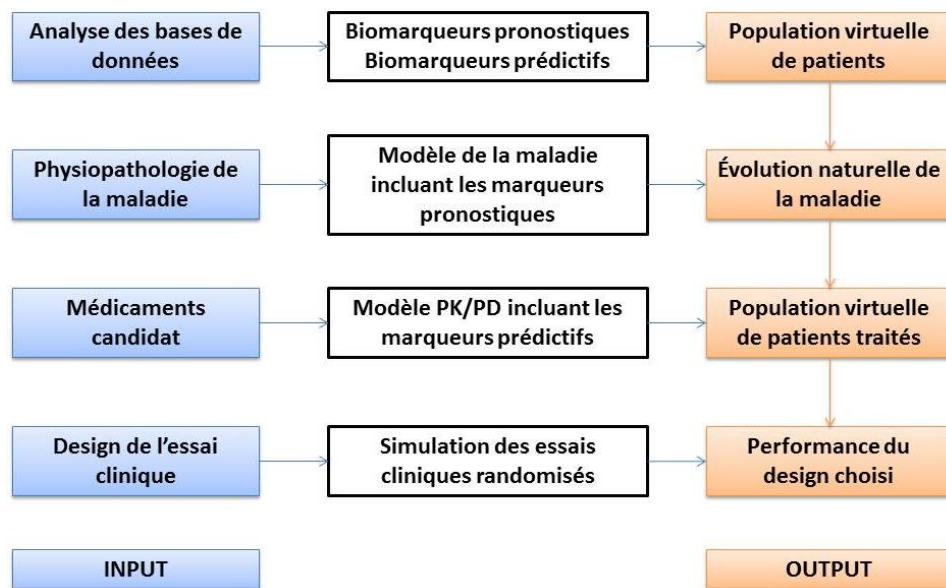


Figure 3. Flow-chart de l'approche de modélisation in silico (117))

Cette méthode est particulièrement intéressante dans les maladies orphelines où le potentiel de patients est faible. Carlier et al. militent pour cette utilisation, à partir des résultats de leur essai in silico sur l'efficacité d'une protéine morphogénétique osseuse dans la pseudarthrose congénitale du tibia, une maladie orpheline associée aux mutations dans la neurofibromatose de type I. Non seulement l'essai a permis de prédire l'efficacité du traitement, mais il a également permis grâce à la puissance obtenue par cet échantillon virtuel de stratifier les sujets par risque d'échec ou de complications, et d'identifier de potentiels biomarqueurs(118).

La méthode in silico présente néanmoins deux limites importantes. La première est le poids des hypothèses mathématiques/statistiques lorsque les données sont incomplètes. Le choix des données de référence utilisées est crucial, et de leur fiabilité dépend la robustesse du modèle. La deuxième limite est la capacité à prendre en compte toutes les interactions possibles dans des mécanismes physiologiques encore incomplètement connus. Si le modèle exposé dans la figure 1 semble théoriquement simple, la modélisation de toutes les interactions entre les biomarqueurs à l'ère des thérapies ciblées peut devenir extrêmement complexe (Figure 4). Les outils informatiques sont maintenant suffisamment performants pour dépasser cette limite pour un seul phénomène donné, mais dans les situations impliquant plusieurs phénomènes biologiques intriqués ou en cascade, ou bien dans le cas des traitements en association, cette modélisation peut vite devenir fastidieuse à exploiter.

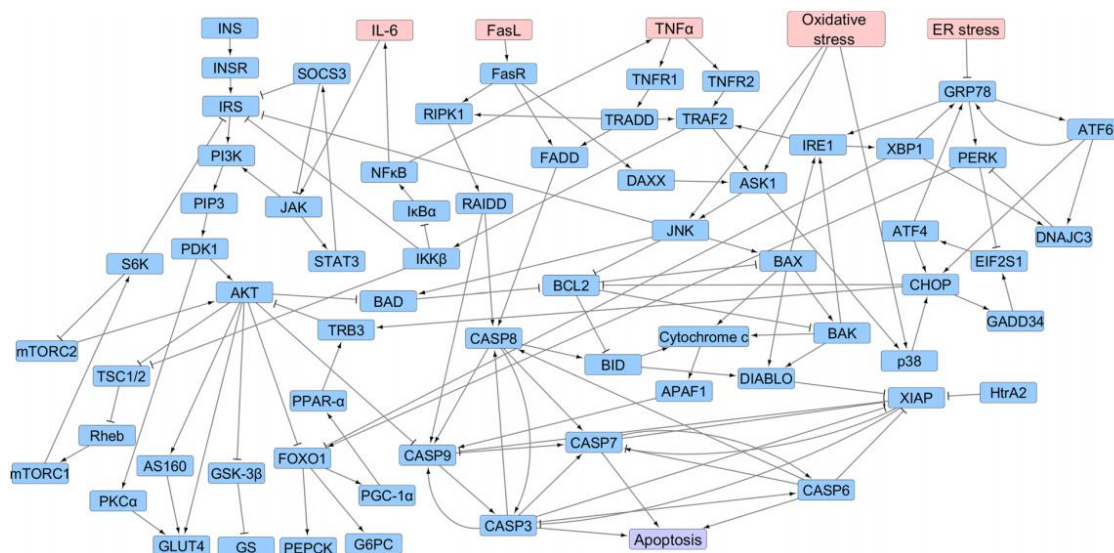


Figure 4. Approche de modélisation en « réseau booléen » des interactions protéiques dans le mécanisme d'apoptose des cellules β et de l'insulino-résistance dans le diabète de type 2 (119)

2.2. Les évaluations sur les données en vie réelle

Comme exposé précédemment, les essais cliniques randomisés présentent des limites de validité externe, bien que toujours considérés comme la référence dans l'évaluation du médicament. Sélection des sujets, durée de suivi trop courte, comparaison versus placebo principalement sont autant de facteurs limitant l'extrapolation des données à la vie réelle. Ce défaut de représentativité est accentué dans les populations particulières du fait de leur sous-représentation dans les essais cliniques. Si l'évaluation par ces essais randomisés n'est pas optimale ou suffisante, il est alors nécessaire d'utiliser les informations après commercialisation, qu'on appelle les « données de vie réelle » c'est-à-dire en condition d'utilisation réelle pour évaluer la sécurité et l'efficacité du médicament dans ces populations et améliorer la qualité des informations. Les méthodes d'évaluation peuvent être interventionnelles (essais pragmatiques) ou observationnelles (pharmaco-épidémiologie).

2.2.1. Les essais pragmatiques

La notion d'essai pragmatique est ancienne. Schwartz and Lellouch ont différencié les essais cliniques en 2 catégories, « explicatifs » et « pragmatiques »(120). Les essais explicatifs sont des essais qui cherchent à définir si l'intervention va marcher et comment. Il est donc nécessaire d'isoler l'intervention pour pouvoir confirmer que l'effet est bien uniquement dû à cette dernière. Par opposition, les essais pragmatiques essaient d'évaluer le bénéfice du médicament en vie réelle.

Selon Califf et Sugarman, les essais pragmatiques comprennent 3 caractéristiques clés :1) l'intention d'informer les décideurs (patients, cliniciens, administrateurs), plutôt que de chercher à élucider un mécanisme biologique ou social ; 2) un objectif d'inclure la population concernée par la pratique habituelle, représentative des patients ou de la population concernée par l'intervention testée, et 3) un large éventail de critères de jugements(121).

Pour atteindre cet objectif de représentativité de la population, les essais pragmatiques ont des critères d'inclusion beaucoup moins restrictifs que les essais cliniques, et le recrutement potentiellement étendu à tous les individus ayant l'indication du médicament ou de l'intervention. L'intervention, le suivi et l'adhésion au protocole sont plus flexibles et représentatifs des conditions habituelles, pour comprendre les interactions de l'environnement réel avec l'intervention (122).

Cette intervention (médicamenteuse ou non, voir intervention complexe) est comparée à un contrôle, qui n'est pas forcément de même nature, mais qui est accepté en soins courants(123). Halpern et al. cherchaient à comparer dans un essai randomisé pragmatique 3 méthodes d'arrêt du tabac(124). 6006 sujets ont ainsi été randomisés pour recevoir des substituts nicotiques seuls, ou des substituts avec une incitation financière de 600\$ versée à l'inclusion, des substituts avec une incitation financière de 600\$ versée après confirmation de l'arrêt prolongé, ou enfin une cigarette électronique seule. Les substituts associés à une incitation financière payée dès l'inclusion étaient associés à un meilleur taux d'arrêt que les autres groupes (2.9% versus 1% pour la e-cigarette, $p=0.006$). Cette étude illustre la possibilité de comparer plusieurs thérapeutiques en vie réelle, pour ensuite les hiérarchiser.

Ces essais pragmatiques sont particulièrement adaptés pour les sujets âgés présentant des comorbidités importantes ou des troubles cognitifs, et pour lesquels l'accès aux essais cliniques est impossible du fait des critères d'exclusion. Ainsi Mitchell et al. ont pu à l'aide de

cette méthodologie étudier la prévalence de souches multi-résistantes aux antibiotiques dans une cohorte prospective de 362 patients atteints d'Alzheimer et de démence avancée(125). Le risque d'infection à germe multirésistant était significativement augmenté après exposition aux fluoroquinolones ou aux céphalosporines. Cette étude permet d'améliorer les données de sécurité et d'utilisation des antibiotiques à visée urinaire dans cette population qui n'aurait jamais pu être incluse dans un essai randomisé explicatif selon les critères d'exclusion habituels. De plus, la conduite de l'étude en milieu institutionnel, lieu de résidence des patients inclus, permet également de dresser un état des pratiques dans ce type d'établissement et d'apporter des informations aux décideurs.

Les essais pragmatiques ne sont pas dénués de limite. Inclure une population hétérogène, dont potentiellement les populations particulières, peut entraîner un risque de biais et de facteurs de confusion en nombre(126). Pour garder la comparabilité entre les groupes intervention et contrôle, ces essais doivent être de grande taille afin de pouvoir ajuster sur de nombreuses co-variables. L'essai pragmatique de Perner et al.(127) sur l'hydroxyethyl starch, utilisé dans le traitement de l'hypovolémie en soins intensifs, a été largement critiqué sur la définition, le contrôle de l'exposition, et l'inclusion trop large de la population d'étude (128, 129). Sans isolement de l'effet et de l'intervention, il est difficile pour les décideurs de s'appuyer sur ces résultats. Les essais pragmatiques cherchent à atteindre une validité externe maximale en évaluant l'efficacité de l'intervention en vie réelle. Cependant la notion de « vie réelle » présente une variabilité selon les pays, les cultures... et peut ainsi rendre les résultats de l'étude non généralisables. Pour améliorer la robustesse de ces études, l'outil PRECIS (pragmatic-explanatory continuum indicator summary) a été conçu pour aider à la conception des essais pragmatiques(122).

2.2.2. La pharmaco-épidémiologie :

La numérisation progressive des données de santé en soins courant, a permis de constituer des bases de données de santé et de développer un champ d'investigation de la sécurité et de l'efficacité du médicament : la pharmaco-épidémiologie. A l'instar des essais pragmatiques, la pharmaco-épidémiologie évalue la sécurité et l'efficacité du médicament, mais également d'autres objectifs, comme le rapport coût efficacité, ou l'acceptabilité d'un traitement.

2.2.2.1. Pharmacovigilance et notification de cas.

Les limites des essais cliniques avant commercialisation (nombre limité de patients inclus, suivi trop court) rendent statistiquement peu probable de détecter les effets indésirables rares.

L'insuffisance d'évaluation au moment de l'autorisation de commercialisation doit être prise en compte(130). La pharmacovigilance de routine est un outil indispensable à la surveillance des médicaments commercialisés et la poursuite de leur évaluation dans les populations particulières. Elle implique le patient, les professionnels de santé, les titulaires des brevets des molécules, l'EMA, et le Comité d'Evaluation des risques en Pharmacovigilance (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee - PRAC). Elle est maintenant organisée au niveau européen depuis 2010, avec des recommandations jointes(131), mais la base de données européenne Eudravigilance, le système conçu pour la collecte de rapports sur les effets indésirables suspectés dans les états membres, est déjà utilisée depuis fin 2001. Son utilisation a permis d'améliorer la transmission des signaux, qui peuvent être invisibles au niveau national si le nombre de cas est trop faible à l'échelle d'un pays(132). Si certains effets indésirables sont pharmacologiquement plausibles, d'autres sont inattendus, non liés à un mécanisme biologique, ou simplement un mécanisme encore non découvert. Il est impossible de lancer des cohortes prospectives de manière systématique pour toutes les indications d'un médicament(133). Mais le recueil systématique des effets indésirables à l'échelle individuelle peut par contre analyser les cas, et faire remonter les signaux. Le rôle du PRAC est de confirmer les signaux remontés par les différents centres européens de pharmacovigilance, et de définir les priorités les actions d'évaluation de sécurité, en particulier en mettant en place des études de pharmaco-épidémiologie.

2.2.2.2. Cohortes populationnelles

2.2.2.2.1. Registres prospectifs

Derrière le mot registre se cachent plusieurs concepts : il peut s'agir d'une base de données temporaire constituée pour une enquête limitée dans le temps, ou une base de données permanentes avec un recrutement passif (dossier médical électronique, centres de références) ou actif (cohortes). Il peut s'agir de registres de malades basés sur la maladie, le plus souvent académiques ou associatifs, ou bien des registres industriels de produits ou d'interventions, dont l'objectif est d'évaluer les effets à long terme d'un traitement, qui sont une contrainte réglementaire le plus souvent.

Historiquement monocentriques ou locaux, où le critère d'inclusion était la maladie et les caractéristiques des patients que des variables à recueillir, les registres se sont progressivement enrichis que ce soit en nombre d'individus ou en recul de suivi, permettant d'une part une structuration en registres nationaux, régionaux (européens, nord-américains, asiatiques), voir mondiaux, et d'autre part l'émergence de registres dédiés aux populations particulières. Ce sont des outils particulièrement adaptés aux populations particulières, puisqu'ils permettent de concentrer et harmoniser les informations de suivi de sécurité pour une population donnée, rendant ainsi leur exploitation plus facile lors d'études d'évaluation. Il existe Dans les maladies rares par exemple, il existe actuellement en Europe 535 registres nationaux, principalement situés en France (19.2%), Allemagne (17.5%), et Italie (11.2%), et 69 registres européens(134).

De même pour le suivi des grossesses, il y a actuellement 111 registres déclarés, principalement à promotion industrielle et compris dans le plan de gestion des risques des médicaments nouvellement autorisés. Leur objectif principal est majoritairement d'estimer si le risque tératogène existe, et si oui, s'il était inférieur ou supérieur à celui prévu sur les données précliniques. Mais ils peuvent également faire l'objet d'évaluation de l'efficacité de la dose recommandée, de l'impact du moment trimestre d'exposition, ou des modifications PK/PD maternelles(135, 136).

Les cohortes initiales prospectives

Souvent dénommées « nouvel utilisateur », elles consistent à suivre prospectivement les patients dès l'entrée dans la maladie ou ici dès le début de traitement(137, 138). Elles permettent à l'investigateur de classer chronologiquement les variables d'intérêt, et d'étudier les effets précoces, juste après l'entrée dans la cohorte. Cette approche est particulièrement intéressante lorsqu'il y a plusieurs interventions et que la séquence temporelle est courte, comme pour la grossesse. Mendel et al. ont étudié le risque de pré-éclampsie chez des femmes

enceintes atteintes de lupus systémique. L'objectif était de décrire la prévalence de l'utilisation d'aspirine à faible dose chez ces femmes à risque de pré-éclampsie, induit par le lupus. Les auteurs ont identifié une non adhésion aux recommandations, avec 51% de grossesses présentant au moins un facteur de risque de prééclampsie, mais seulement 25% de traitées(139).

Bien qu'elle augmente l'intérêt des méthodes observationnelles, la mise en place d'une telle cohorte peut être ardue, aussi bien dans les maladies rares à cause de la dispersion des sujets, que dans les autres populations ou au contraire la quantité de données à récupérer peut-être fastidieuse. L'identification des sujets incidents peut être compliquée vu la non-spécificité des signes ou même l'expression infra-clinique de ces maladies en phase précoce. La démocratisation du séquençage génomique permettra probablement d'améliorer ce travail d'exhaustivité à l'avenir.

2.2.2.3. Bases médico-économiques

Les bases médico-économiques, ou médico-administratives, sont des bases de données anonymes compilant les données de remboursement des dépenses de santé des assurés. Ces systèmes tracent l'utilisation des offres de soins (ex : Medicare aux Etats-Unis, SNDS en France) et collectent les données démographiques, les consultations, les médicaments, les dispositifs médicaux, les données de maladies chronique, et les actes médicaux et chirurgicaux.

Les bases médico-administratives présentent des avantages certains pour les populations particulières (140):

- Elles tendent à devenir exhaustives, ce qui permettra de s'affranchir à terme de la question de la représentativité à terme puisque les études ne se feront plus sur un échantillon mais sur la population totale au niveau national. Le SNDS couvre actuellement 98.8% de la population française, soit 66 millions de personnes. La base Medicare quant à elle ne regroupe que 18% de la population totale des Etats-Unis, mais contient 98% de la population de 65 ans et plus, soit environ 50 millions de personnes(141).
- Ces bases utilisent toutes un langage commun, Classification internationale statistique des maladies et des problèmes de santé connexes (CIM) pour les diagnostics, actuellement la 10eme version (CIM-10), et la classification ATC (anatomique,

thérapeutique et chimique) pour les médicaments. Cette classification commune permet de connecter et croiser les bases entre elles pour augmenter l'effectif d'une part, et de comparer les pays entre eux d'autre part. Ainsi une étude sur 6 les bases de données administratives de 6 pays du Sud et de l'Est de l'Europe a permis de cartographier l'utilisation d'antibiotiques dans cette zone, et de permettre d'entreprendre des plans d'action ciblés contre l'usage inapproprié des antibiotiques(142).

- Elles permettent un suivi beaucoup plus long que dans les essais cliniques. En 2005 a été créé l'EGB, avec pour objectif de permettre un suivi sur 20 ans avec un accès facilité aux recherches. Le projet CONSTANCES vise à construire une cohorte prospective pour étudier les cas incidents de cancer avec un suivi prévu pendant 15 ans dans la cohorte. Les patients inclus seront suivis à l'aide du SNDS pour détecter les événements survenus pendant le suivi(143). Il est également possible d'associer ou chaîner les données des mères et de leurs enfants, ce qui permet d'évaluer conjointement l'efficacité et la sécurité de la femme enceinte, et les conséquences pour son enfant à court et long terme(144).
- Contrairement aux registres et d'autres bases non institutionnelles, ces bases sont pérennes, et l'inclusion dans ces bases est majoritairement obligatoire pour tout habitant souhaitant bénéficier des soins médicaux, il est donc possible de conduire de nouvelles analyses régulièrement pour mettre à jour les données de sécurité et d'efficacité du médicament, en incluant les patients des années suivantes.

Néanmoins, ces bases présentent également des limites :

- Elles ne contiennent pas de données cliniques, biologiques, et certains examens de santé sont manquants. Il est parfois nécessaire d'utiliser un proxy, ou critère de substitution, pour prendre en compte une variable importante. Dans les MICI, la sévérité de la maladie, basée sur les symptômes (diarrhée, douleur abdominale, syndrome inflammatoire biologique), n'est pas accessible dans ces bases de données(145). Une étude de validation a cherché à créer un score pour stratifier la gravité de la maladie et pouvoir la prendre en tant que variable d'ajustement dans les analyses, ce que nous avons fait dans la cohorte EVASION(144). De même, les codes CIM-10 utilisés peuvent regrouper plusieurs entités cliniques, ce qui limite le niveau de détail des études et entrainer des inclusions ou exclusions à tort.

- La limite majeure est que ces systèmes ne sont pas des bases prévues pour la recherche mais à des fins de remboursement de frais. Le codage des diagnostics peut donc être influencé en fonction des modifications réglementaires, pouvant fausser les données de prévalence et d'incidence.

Au total, les bases de données médico-administratives constituent un outil privilégié pour les populations particulières, grâce à leur exhaustivité quasi-totale, le recul disponible pour étudier les cancers ou les maladies chroniques. Le chainage mère-enfant du SNDS par exemple permet l'évaluation conjointe de la mère et l'enfant, à court et long terme. Cette richesse et cette quantité de données permet l'émergence de publications en pharmaco-épidémiologie sur la plupart des populations particulières, comme les femmes enceintes(144, 146), les patients avec comorbidités(147), ou encore les enfants(148). L'évolution de ces bases avec les croisements internationaux des données permettra sans doute de pouvoir mieux étudier les maladies rares en augmentant le nombre de cas inclus.

En synthèse de cette première partie, nous avons exposé les limites de l'essai clinique dans l'évaluation du médicament dans les populations particulières, ainsi que les méthodes alternatives pour compléter ces carences. Il en ressort que plusieurs alternatives validées ou en développement existent, plus ou moins adaptées à la population particulière à étudier. Elles ne remplacent cependant pas l'évaluation par l'expérience humaine dans les essais cliniques, qui reste la référence lorsque sa réalisation est possible. Les méthodes alternatives sont présentes et utilisables à tout moment du développement du médicament, pour améliorer l'évaluation de sa sécurité le plus souvent, mais aussi de son efficacité.

3. Objectif de la thèse

L'objectif de cette thèse est d'exposer l'apport des méthodes alternatives aux essais cliniques dans l'évaluation de la sécurité du médicament, et également dans l'évaluation du bénéfice clinique dans les populations particulières.

- Le premier travail de cette thèse visait à évaluer la sécurité des anti-TNF α chez les femmes françaises enceintes atteintes de Maladies Inflammatoires Chroniques Intestinales (MICI), et chez leurs enfants durant la première année de vie à partir des données du SNDS. Nous avons ainsi constitué la cohorte EVASION.
- Dans un second temps, dans une étude ancillaire à la cohorte EVASION, nous avons ensuite étudié la sécurité des vaccins recommandés durant la première année de vie chez les enfants exposés in utero aux anti-TNF α , et comparé les pratiques de vaccination en France dans cette population par rapport aux recommandations en vigueur.

Ces études ont fait l'objet de deux articles scientifiques acceptés, et ont également fait l'objet de quatre communications orales et quatre communications affichées présentées dans des congrès nationaux et internationaux. Les articles publiés sont présentés dans la suite de ce mémoire de thèse ; les communications orales et affichées sont listées en Annexe 1.

4. Problématique : Evaluation de la sécurité des médicaments utilisés pendant la grossesse chez les femmes enceintes avec un diagnostic de Maladie Inflammatoire Chronique Intestinale (MICI) et leurs enfants

Les anti-TNF α sont devenus un traitement majeur des MICI, pathologies inflammatoires comprenant la maladie de Crohn et la Rectocolite Hemorragique (RCH) et touchant principalement le sujet jeune. L'émergence de ces traitements a été une révolution dans la prise en charge de ces maladies, et leur utilisation a rapidement augmenté ces dernières années. De multiples évaluations d'efficacité et sécurité ont été faites dans la population adulte, mais une fois de plus pour des raisons éthiques, les populations particulières, pourtant également largement touchées, n'ont pas été évaluées de façon robuste. Lorsque nous avons initié ce travail en 2015, les recommandations des différentes sociétés savantes sur les MICI étaient discordantes sur la conduite à tenir vis-à-vis du traitement par anti-TNF α en présence d'une grossesse évolutive. S'il était bien établi que maintenir une maladie quiescente était un facteur de bon pronostic pour la grossesse, peu de données robustes existaient sur la sécurité d'utilisation des anti-TNF α pendant cette période. Il était donc impossible de pouvoir évaluer correctement la balance bénéfice-risque de ce traitement.

A partir du projet ETOMEG (Etude de la TOxicité des MEDicaments pris pendant la Grossesse) porté par le Pr Quantin, s'appuyant sur les bases du SNIIRAM et financé par l'ANR (Agence Nationale de la Recherche), nous avons fait un avenant au protocole afin de pouvoir collecter, extraire et identifier les données sur les anti-TNF α . Ce travail a fait l'objet d'une publication dans *American Journal of Gastroenterology* en 2018.

4.1. Résumé de l'article

Luu M, Benzenine E, Doret M, Michiels C, Barkun A, Degand T, Quantin C, Bardou M. Continuous Anti-TNF α Use Throughout Pregnancy: Possible Complications For the Mother But Not for the Fetus. A Retrospective Cohort on the French National Health Insurance Database (EVASION) *Am J Gastroenterol*. 2018 Nov;113(11):1669-1677.

Objectif

L'objectif de cette étude était d'évaluer la sécurité des anti-TNF α pendant la grossesse chez les femmes atteintes de MICI, ainsi que chez leurs enfants durant leur première année de vie.

Méthodes

Cette cohorte rétrospective construite à partir des données du SNIIRAM, a inclus toutes les femmes avec un diagnostic de MICI, présentant une grossesse entre 2011 et 2014. Ont été exclues les femmes présentant une autre maladie présente dans les indications des anti-TNF α

Résultats

Nous avons analysés 11,275 grossesses (8726 femmes avec une MICI), parmi lesquelles 1457 (12.9%) étaient traitées par anti-TNF α , principalement l'infliximab ou l'adalimumab, avec 1313/7722 (17.0%) maladies de Crohn et 144/3553 (4.1%) rectocolite hémorragique. Après ajustement sur la sévérité de la maladie, la prise de corticoïdes, l'âge, le type de MICI, et la durée de traitement concomitant par 6-mercaptopurine, les anti-TNF α étaient associés à une augmentation de risque de complications maternelles globales (Odds Ratio ajusté (aOR) = 1.49; 95% intervalle de confiance (CI): 1.31–1.67) et d'infections (aOR = 1.31; 95% CI: 1.16–1.47). Poursuivre les anti-TNF α après 24 semaines n'augmentait pas le risque de complications maternelles. Par contre, les interrompre augmentait le risque de rechute. Aucun risque accru d'infection n'a été retrouvé chez les enfants (aOR = 0.89; 95% CI: 0.76–1.05) nées de mère exposées aux anti-TNF α pendant la grossesse.

Conclusion

Le traitement par anti-TNF α durant la grossesse augmente le risque de complications maternelles par rapport aux femmes non exposées ; cependant, l'interruption avant 24

semaines augmente le risque de rechute de la maladie. Aucun risque infectieux n'a été détecté chez les enfants exposés aux anti-TNF α in utero, durant leur première année de vie.

4.2. Article publié:

Continuous Anti-TNF α Use Throughout Pregnancy: Possible Complications For the Mother But Not for the Fetus. A Retrospective Cohort on the French National Health Insurance Database (EVASION)

Luu M, Benzenine E, Doret M, Michiels C, Barkun A, Degand T, Quantin C, Bardou M. *Am J Gastroenterol.* 2018 Nov;113(11):1669-1677.

Continuous Anti-TNF α Use Throughout Pregnancy: Possible Complications For the Mother But Not for the Fetus. A Retrospective Cohort on the French National Health Insurance Database (EVASION)

Maxime Luu, MD^{1,2}, Eric Benzenine^{3,4}, Muriel Doret, MD, PhD⁵, Christophe Michiels, MD⁶, Alan Barkun, MD, CM, MSc⁷, Thibault Degand, MD⁸, Catherine Quantin, MD, PhD^{3,8} and Marc Bardou, MD, PhD^{1,2,9}

- OBJECTIVES:** Inflammatory bowel diseases (IBD) need long-term treatment, which can influence pregnancies in young women. Uncontrolled IBD is associated with poor pregnancy outcomes. Despite the labeling of Anti-tumor necrosis factor (TNF) antibodies (anti-TNF α) which indicates that their use is not recommended during pregnancy, anti-TNF α are increasingly being used during pregnancy and may expose women and their fetuses to treatment-related complications. Existing recommendations on the timing of treatment during pregnancy are inconsistent. We aimed to assess the safety of anti-TNF α treatment in pregnant women with IBD, and up to the first year of life for their children.
- METHODS:** An exposed/non exposed retrospective cohort was conducted on the French national health system database SNIIRAM (Système National d'Information Inter-Régimes de l'Assurance Maladie). All IBD women who became pregnant between 2011 and 2014 were included. Women with concomitant diseases potentially treated with anti-TNF α were excluded. Anti-TNF α exposure (infliximab, adalimumab, golimumab or certolizumab pegol) during pregnancy was retrieved from the exhaustive prescription database in SNIIRAM. The main judgment criterion was a composite outcome of disease-, treatment- and pregnancy-related complications during pregnancy for the mother, and infections during the first year of life for children.
- RESULTS:** We analyzed data from 11,275 pregnancies (8726 women with IBD), among which 1457 (12.9%) pregnancies were exposed to anti-TNF α , mainly infliximab or adalimumab, with 1313/7722 (17.0%) suffering from Crohn's disease and 144/3553 (4.1%) from ulcerative colitis. After adjusting for disease severity, steroid use, age, IBD type, and duration and concomitant 6-mercaptopurine use, anti-TNF α treatment was associated with a higher risk of overall maternal complications (adjusted Odds Ratio (aOR) = 1.49; 95% confidence interval (CI): 1.31–1.67) and infections (aOR = 1.31; 95% CI: 1.16–1.47). Maintaining anti-TNF α after 24 weeks did not increase the risk of maternal complication, but interrupting the anti-TNF α increased relapse risk. No increased risk for infection was found in children (aOR = 0.89; 95% CI: 0.76–1.05) born to mother exposed to anti-TNF α during pregnancy.
- CONCLUSIONS:** Anti-TNF α treatment during pregnancy increased the risk of maternal complications compared to unexposed; however, discontinuation before week 24 increased the risk of disease flare. There was no increased risk for children exposed to anti-TNF α up to 1 year of life.

SUPPLEMENTARY MATERIAL accompanies this paper at <https://doi.org/10.1038/s41395-018-0176-7>

Am J Gastroenterol (2018) 113:1669–1677. <https://doi.org/10.1038/s41395-018-0176-7>

¹Clinical Investigation Center, Clinical Epidemiology/Clinical Trials Unit, Dijon-Bourgogne University Hospital, Dijon, France. ²Inserm, CIC 1432, Dijon, France.

³Biostatistics and Bioinformatics (DIM), Dijon-Bourgogne University Hospital, Dijon, France. ⁴Bourgogne Franche-Comté University, Dijon, France. ⁵Hospices Civils de Lyon, Hôpital Femme-Mère-Enfant, Department of Obstetrics and Gynaecology, Bron, France. ⁶Division of Gastroenterology, Dijon-Bourgogne University Hospital, Dijon, France. ⁷The McGill University Health Centre, Montreal General Hospital, McGill University, Montreal, QC, Canada. ⁸Biostatistics, Biomathematics, Pharmacoepidemiology and Infectious Diseases (B2PHI), INSERM, UVSQ, Institut Pasteur, Université Paris-Saclay, Paris, France.

⁹Department of Gastroenterology and Hepatology and Public Health Department, Erasmus MC, University Medical Center, Rotterdam, The Netherlands.

Correspondence: M.L. (email: Maxime.luu@chu-dijon.fr)

Received 14 December 2017; accepted 11 May 2018; Published online 2 July 2018

Continuous Anti-TNF α Use Throughout Pregnancy: Possible Complications For the Mother But Not for the Fetus. A Retrospective Cohort on the French National Health Insurance Database (EVASION)

Authors: Maxime Luu^{a,b}, Eric Benzenine^c, Alan Barkun^d, Muriel Doret^e, Christophe Michiels^f, Thibault Degand^f, Catherine Quantin^{c,g}, Marc Bardou^{a,b}

Institutions:

^a INSERM, CIC1432, Plurithematic unit, F-21000 Dijon, France;

^b Dijon-Bourgogne University Hospital, Clinical Investigation Center, Plurithematic unit, F-21000 Dijon, France;

^c Dijon Bourgogne University Hospital, Biostatistics and Bioinformatics department, F-21000 Dijon, France;

^d The McGill University Health Centre, Montreal General Hospital, McGill University, Montreal, Canada;

^e Hospices Civils de Lyon, Hôpital Femme-Mère-Enfant, Service de Gynécologie Obstétrique, Bron, France;

^f Dijon Bourgogne University Hospital, Division of Gastroenterology, F-21000 Dijon, France;

^g INSERM, Biostatistics, Biomathematics, Pharmacoepidemiology and Infectious Diseases (B2PHI), UVSQ, Institut Pasteur, Université Paris-Saclay, Paris, France;

ABSTRACT

Objectives: Inflammatory bowel diseases (IBD) need long-term treatment, which can influence pregnancies in young women. Uncontrolled IBD is associated with poor pregnancy outcomes. Despite the labeling of Anti-tumor necrosis factor (TNF) antibodies (anti-TNF α) which indicates that their use is not recommended during pregnancy, anti-TNF α are increasingly being used during pregnancy and may expose women and their fetuses to treatment-related complications. Existing recommendations on the timing of treatment during pregnancy are inconsistent. We aimed to assess the safety of anti-TNF α treatment in pregnant women with IBD, and up to the first year of life for their children.

Methods: An exposed/non exposed retrospective cohort was conducted on the French national health system database SNIIRAM (Système National d'Information Inter-Régimes de l'Assurance Maladie). All IBD women who became pregnant between 2011 and 2014 were included. Women with concomitant diseases potentially treated with anti-TNF α were excluded. Anti-TNF α exposure (infliximab, adalimumab, golimumab or certolizumab pegol) during pregnancy was retrieved from the exhaustive prescription database in SNIIRAM. The main judgment criterion was a composite outcome of disease-, treatment- and pregnancy-related complications during pregnancy for the mother, and infections during the first year of life for children.

Results: We analyzed data from 11,275 pregnancies (8726 women with IBD), among which 1457 (12.9%) pregnancies were exposed to anti-TNF α , mainly infliximab or adalimumab, with 1313/7722 (17.0%) suffering from Crohn's disease and 144/3553 (4.1%) from ulcerative colitis. After adjusting for disease severity, steroid use, age, IBD type, and duration and concomitant 6-mercaptopurine use, anti-TNF α treatment was associated with a higher risk of overall maternal complications (adjusted Odds Ratio (aOR) = 1.49; 95% confidence interval (CI): 1.31–1.67) and infections (aOR = 1.31; 95% CI: 1.16–1.47). Maintaining anti-TNF α after 24 weeks did not increase the risk of maternal complication, but interrupting the anti-TNF α increased relapse risk. No increased risk for infection was found in children (aOR = 0.89; 95% CI: 0.76–1.05) born to mother exposed to anti-TNF α during pregnancy.

Conclusions: Anti-TNF α treatment during pregnancy increased the risk of maternal complications compared to unexposed; however, discontinuation before week 24 increased the risk of disease flare. There was no increased risk for children exposed to anti-TNF α up to 1 year of life.

Keywords:

What is current knowledge.

- Disease control by anti-tumor necrosis factor- α (anti-TNF α) is currently a cornerstone in pregnancy outcome.
- Robust data on anti-TNF α maternal and fetal safety during pregnancy are lacking.
- The impact of pursuing anti-TNF α treatment over 24 weeks of amenorrhea (WA) is not well known.

What is new here.

- Anti-TNF α treatment significantly increases the risk of overall maternal complications, especially infections, compared with non-exposed women.
- Interrupting anti-TNF α during pregnancy ≤ 24 WA increases the risk of disease relapse.
- Anti-TNF α appears safe for children up to 1 year of age, with no increased risk of infection.

INTRODUCTION

Inflammatory bowel diseases (IBD), mainly Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC), are common conditions affecting a significant proportion of women, including women of childbearing age. The peak incidence of IBD occurs in the second to fourth decade of life according to most CD and UC studies [1]. The prevalence of IBD is increasing worldwide, and ~25% of women with IBD are expected to become pregnant over the course of their disease [2]. Therefore, for most patients who require long-term treatment to maintain a quiescent state, IBD can interfere with the desire for pregnancy.

Disease activity at the time of conception increases the risk of fetal complications, such as preterm birth (HR 2.20, 95% CI 1.71–2.84) [3], low birth-weight, cesarean delivery (Prevalence OR, 1.93; 95% CI, 1.76–2.12) [4], and spontaneous abortion [3, 5–7], and is strongly associated with disease relapse for the mother (adjusted OR (aOR) = 7.66, 95% CI: 3.77–15.54) [7]. Although most studies do not support an association between IBD and the risk of congenital malformations, this issue is still a matter of debate [3, 4, 8, 9].

TNF α antagonists (anti-TNF α), infliximab, adalimumab, golimumab, and certolizumab pegol, are backbone therapies for patients whose disease is not controlled by first-line therapies, mainly 5ASA, steroids or immunosuppressants. The use of anti-TNF α during pregnancy, although off label, has become much more popular. However, as anti-TNF α use is associated with an increased risk of infection, several groups have published guidelines for their use during pregnancy in patients with IBD and more generally across all the approved indications, but as yet there is no general consensus [10–12]. In the recommendations of the French Society for Rheumatology, endorsed by the National Authority of Health, and with European Medicines Agency approval, anti-TNF α should not be proposed during pregnancy. For the European Crohn and Colitis Organisation (ECCO) [10], they should be stopped before the 24th week of amenorrhea (WA) [11], and for the American Gastroenterological Association (AGA), they should be maintained throughout pregnancy because of the impact of uncontrolled disease on pregnancy outcomes [12]. Food and Drug Administration approval for infliximab states that infliximab should be given to a pregnant woman only if clearly needed without recommendations for how long it can be used during pregnancy. A study published in 2016 suggested that, in women with IBD in sustained remission, anti-TNF α can be stopped safely for the mother in the second trimester [13]. The impact of fetal anti-TNF α exposure must also be taken in account, because infliximab and adalimumab, like maternal immunoglobulins, are actively transferred across the placental barrier [14]. This transfer starts as early as 13WA and is substantial after 20 WA. A study

published in 2017 reported that after adjusting for albumin, BMI and CRP, infliximab trough levels increased by 4.2 µg/mL per trimester during pregnancy, while adalimumab drug levels remained stable [15]. In consequence, high blood anti-TNFα levels persist in the infant several months after delivery [16]. Yet the PIANO (Pregnancy in IBD And Neonatal Outcomes) registry found no increased risk of infections during the first year of life in children born to mothers exposed to anti-TNFα during pregnancy, except for those born to mothers exposed to both anti-TNFα and thiopurine (RR 1.50; 1.08–2.09) [17]. As no randomized clinical trials have included pregnant or breast-feeding women, existing guidelines are mostly based on expert opinion or very low quality data (supplementary file). Most of evidence supporting the safety of anti-TNFα in pregnant women [18, 19] and their children [20–22] comes from small-sized monocentric and/or retrospective studies. The aims of our study were thus, (i) to determine the risk-to-benefit ratio of anti-TNFα treatments for both mothers and their children during the first year of the infant's life and (ii) to evaluate the impact of anti-TNFα cessation or maintenance after 24WA for both mothers and their children.

METHODS

We carried out an exposed/non-exposed retrospective cohort study in pregnant women with IBD between January, 1st 2011 and December 31st 2015, using data from the French Health Insurance database (Système National Inter Régimes d'Assurance Maladie, SNIIRAM). This study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki.

Data Source

Data for all diagnoses and complications were extracted from the SNIIRAM database. SNIIRAM is the French national information system that contains individual, exhaustive and linkable but anonymous data on health expenditures for about 87% of the French population. It aggregates data from: (i) the hospital discharge abstract database (Programme de Médicalisation des Systèmes d'Informations, PMSI), which collects first and associated diagnoses (secondary events and current comorbidities), encoded using the International Classification of Diseases, 10th revision (ICD-10), and procedures performed during hospital stays using the common classification system for medical procedures (Classification commune des actes médicaux, CCAM); (ii) the database containing all prescriptions for expensive drugs fully reimbursed by the national health insurance, Common Dispensing Units (UCD for Unités de Dispensation Communes,) such as anti-TNFα, in order to ensure equal

access to health care, (iii) the codes for long-term diseases (ALD for Affection de Longue Durée) that give access to full coverage of health expenditures by the national health insurance scheme iv) the reimbursement data for out-of-hospital drug purchases with the Presentation Identifier Code codes (CIP for Code Identifiant de Présentation), such as anti-infectious agents (antibiotics, antivirals, antifungals), steroids and thiopurines (azathioprine and 6-mercaptopurine). To avoid any misclassification of anti-TNF α exposure, UCD and PMSI databases were crosschecked to verify that anti-TNF α prescriptions were associated with hospital stays for IBD treatment. To ensure the quality of hospital data, various quality control procedures were carried out on samples a posteriori by the Medical Information Departments of each healthcare establishment and by territorial medical inspectors, in accordance with legislation. For 20 years, hospital data have been used for medical research purposes and the quality of the French hospital database has been confirmed in recent validation and epidemiological studies [23, 24]. This is the database that has been recently used to show, among adults with IBD, an association between the use of thiopurine monotherapy or anti-TNF α monotherapy and a small but statistically significant increased risk of lymphoma [25].

Patients Included

We extracted data for all women with a diagnostic code for IBD and a singleton pregnancy that began between January 1st 2012 and December 31st 2014. IBD diagnoses were retrieved by linking ALD code n°24 (CD or UC) with the hospital stays containing the corresponding ICD-10 codes for CD and UC. Children born to a mother with IBD were included after 2013, when the linkage of mothers and their children became effective. Multiple pregnancies were excluded because they are independently associated with an increased risk of adverse outcomes [26]. We excluded women with other inflammatory diseases potentially treated by anti-TNF α (psoriasis, non-infectious uveitis, rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis).

Variables of Interest

The primary endpoint was a composite criterion, defined by the occurrence of maternal complications, irrespective of suspected origin (related to treatment, IBD or pregnancy). In-hospital complications were retrieved using the corresponding ICD-10 codes and the CCAM codes for in-hospital medical procedures. Reimbursement data related to out-of-hospital prescriptions for antiinfection agents were assumed to denote community-acquired infections. Secondary endpoints were the occurrence of (i) disease- related, (ii) treatment-related and (iii) pregnancy-related complications, specifically, and (iv) infectious episodes during the first year of life. Complications were retrieved using the corresponding ICD-10 codes, detailed in the supplementary file.

Assessment of Disease Severity And Disease Relapse

CD and UC disease severity was assessed with a quantitative risk score, ranging from 0 to 13, and stratifying the risk as mild (0–1), moderate (2–4), and severe (5–13) [27]. This score is used to predict the risk of severe hospitalized course among patients with CD. It was constructed and validated on the Nationwide Inpatient Sample (NIS). Components of the score with ICD-10 and CCAM codes are detailed in the supplementary file. Women not hospitalized the year prior to the pregnancy were categorized as mild risk. As there is no specific ICD-10 code to identify disease relapses, initiation of steroid prescriptions in steroid free women was assumed to reflect disease relapse.

Statistical Analyses

Univariate analysis was first used to compare the characteristics of women exposed and not exposed to anti-TNF α . Factors that were predictive of complications in univariate analysis with a p-value < 0.05, were added to the model. Qualitative variables were tested using χ^2 or Fischer's exact test, as appropriate. Quantitative variables were described as means with their standard deviations and compared using Student's test or a non-parametric Mann–Whitney test after distribution assessment with the Shapiro–Wilk test. A multiple logistic regression model was then used to assess the independent factors for complications. To take into account the possible correlation between the outcomes of consecutive pregnancies for the same woman, a generalized estimating equations approach to logistic regression was used, assuming an exchangeable correlation structure, with robust variance estimators. Secondary analyses were performed to assess the risk of infections in pregnant women and in children during their first year of life. Initially, all infections were considered, and then analysis was

restricted to infections requiring hospitalization. Finally, in women exposed to anti-TNF α and who delivered at ≥ 24 WA, outcomes were compared between those who stopped anti-TNF α before 24WA and those who continued during the third trimester.

All analyses were performed using SAS v9.4 software (SAS Institute, Cary, NC, USA). A p-value < 0.05 was considered significant for all tests. Results are given as odds ratios (OR) with 95% confidence intervals (95% CI). This study was conducted in accordance with the policy of our institution and did not require institutional review board agreement. Approval for data extraction from the SNIIRAM was prior approved by The Comité National Informatique et Libertés (CNIL) (MMS/ALU/AE161142).

Role of the Funding Source

The National Research Agency and Dijon-Bourgogne University Hospital provided funding for the study. The funding sources had no role in the design of the study, analysis or interpretation of the data, or preparation or final approval of the manuscript. The research presented in this article original. The content of this article is solely under the authors' responsibility.

RESULTS

Pregnancy Outcomes

Baseline characteristics of the cohort are described in Table 1. A total of 8726 women with a diagnosis of IBD and their 11,275 pregnancies were included, among which 1457 (12.9%) were exposed to anti-TNF α , 1313/7722 (17%) of CD and 145/3552 (4.1%) of UC. Overall, 8596 resulted in live births. Infliximab or adalimumab accounted for 54.9% and 43.3% of anti-TNF α use, respectively, and 223 exposed women (15.3%) were concomitantly treated with thiopurines, mainly azathioprine (88.8%). About a third of exposed women had at least one prescription for steroids (29.7%), but only 3.2% were treated throughout pregnancy. Women exposed to anti-TNF α were younger (29.4 ± 5.0 years versus 31.0 ± 5.2 ; $p < 0.001$) and had a longer history of IBD (72.3 ± 56.1 months versus 66.5 ± 56.4 ; $p < 0.001$) than nonexposed women. The mean duration of anti-TNF α treatment during pregnancy was 23.4 ± 13.1 weeks, but nearly half of the patients (46.7% overall, 49.2% for infliximab, and 45.3% for adalimumab) were still on anti-TNF α in the third trimester (Fig. 1). Among these, 33.6% were still being treated at the time of delivery (33.2% for infliximab and 34.7% for adalimumab).

More women in the exposed (43.3%) than in the non-exposed (33.6%) group experienced at least one complication (crude OR = 1.53; 95% CI, 1.34–1.68). The same difference was observed when disease-related, treatment-related, or pregnancy-related complications were assessed separately (Table 1). The overall infection rate was 51.1% in the exposed group versus 42.6% in the non-exposed group (crude OR = 1.41; 95% CI, 1.26–1.57). The difference remained significant when in-hospital or community-acquired infections were assessed separately (Table 2).

Results of the multivariate analysis are shown in Table 2. Exposure to anti-TNF α was an independent risk factor for pregnancy complications (aOR = 1.49; 95% CI, 1.31–1.67), and was also associated with an increased overall risk of maternal infections (aOR = 1.31; 95% CI, 1.16–1.47), as well as in-hospital only infections (aOR = 1.25; 95% CI, 1.04–1.50). Treatment with thiopurines independently increased the risk of overall infection, although modestly (aOR = 1.21; 95% CI, 1.09–1.35).

Infections in The Children During Their First Year of Life

As mother-to-child data linkage in the SNIIRAM database only became available in 2013, only 50% of the full cohort (5635 children) was available for analysis. Among these, 799 children (14.2%) were born to anti-TNF α -exposed mothers (Table 3). These babies were more often premature than those born to nonexposed mothers (10.4% versus 8.1% respectively, $p = 0.03$). There were no differences between the two groups for overall infection rates (43.7% versus 45.9% in the exposed and non-exposed group, respectively, $p = 0.242$), or for community-acquired or in-hospital infections. The rate of congenital malformations was also similar in the two groups (6.1% exposed versus 6.3% non-exposed, $p = 0.886$). In multivariate analysis, only preterm birth (before 37WA) was strongly associated with the risk of in-hospital infection (aOR = 2.90; 95% CI 2.25–3.75).

Outcomes for Women Exposed During the Third Trimester and Their Children

In the subgroup of pregnancies attaining at least 24WA, exposure to anti-TNF α was associated with an increased risk of complications (OR = 1.6; 95% CI, 1.40–1.95), overall maternal infections (OR = 1.42; 95% CI, 1.24–1.59) and in-hospital infections (OR = 1.31; 95% CI, 1.09–1.59), compared with never-exposed pregnancies (Table 4). In exposed women who attained at least 24WA, maintaining the anti-TNF α during the third trimester was not associated with more complications (OR = 0.93; 95% CI, 0.69–1.25) or infections during pregnancy (OR = 0.95; 95% CI, 0.73–1.22), or with infections in the children (OR = 1.14;

95% CI, 0.85–1.53). In steroid-naïve women, significantly more IBD relapses occurred in women who stopped anti-TNF α before 24WA (60/131, 45.8%) compared to those who continued anti-TNF α over 24WA (63/206, 30.6%, $p = 0.005$). This difference remained in the multivariate analysis after adjustment for disease severity, age, IBD type and duration and concomitant 6-mercaptopurine use (aOR = 1.98; 95% CI 1.25–3.15).

Discussion

To our knowledge, this is the largest cohort of pregnancies in IBD women exposed to anti-TNF α with data linkage between mothers and their children. Our study suggests that exposure to anti-TNF α during pregnancy in women with IBD is associated with an increased risk of maternal complications, and particularly of infections. In contrast, no such risk was observed during the first year of life in children born to mothers exposed to anti-TNF α , even when treatment was pursued in the third trimester. The strength of this analysis is the vast quantity of data available in the French nationwide database, resulting in statistical power sufficient to reach conclusive findings as compared to previously published studies. This database has already been used to detect even small increased risks [25]. Few studies have assessed the risk of infection during pregnancy in women exposed to anti-TNF α . In a study by Julsgaard et al. [28], only women receiving adalimumab ($n = 36$) or infliximab ($n = 44$) were included. Although the study showed that the risk of infection was 2.7 times higher with the treatment combination of anti-TNF α and thiopurine compared with anti-TNF α alone, it did not allow for an assessment of the risk compared with patients not receiving anti-TNF α . In the paper by de Lima et al. [13], the control group included non-IBD non-anti-TNF α -treated women, and thus did not formally compare pregnancy outcomes in IBD mothers treated or not treated with anti-TNF α as we did in the present study.

Casanova et al. [19]. did not find a significant increase in unfavorable global pregnancy outcomes, but it is more than likely that their results only failed to reach statistical significance because of the small sample size, as they included only 66 anti-TNF α -exposed and 318 non-exposed women. Interestingly, the increase in risk found in the Casanova study (OR = 1.62, 95% CI, 0.92–2.87, $P = 0.09$) was the same as that in our study (OR = 1.45; 95% CI, 1.29–1.64). Because most cohort studies used a very small sample [29], even the meta-analyses lacked statistical power, as for example Mozaffari et al. [30]. whose study included a total of only 1461 patients.

Our study does not support the recommendation to stop anti-TNF α at the beginning of the third trimester. This is one of the major inconsistencies in current guidelines, but we found

no difference in the risk of complications between women treated during the third trimester and those who stopped anti-TNF α at, or before 24WA. In the prospective study by de Lima et al. [13], which included only 106 pregnant women exposed to anti-TNF α and 83 completed pregnancies, neither maternal nor birth outcomes varied according to the timing of anti-TNF α cessation during pregnancy [13]. This study suggested, although the difference was not statistically significant, that the relapse rate may be lower in women who stop anti-TNF α before 25 weeks, than in women who continue with the treatment (9.8% vs 15.6%, respectively, relative risk 0.79; 95% CI 0.42–1.51). This finding is unsurprising as only women in sustained remission at around 20 weeks gestation had permission to stop anti-TNF α at around week 25.

North American guidelines state that pregnant women with IBD on anti-TNF α maintenance therapy should continue treatment (strong recommendation, very-low level of evidence), and that only selected pregnant women with a low risk of relapse of IBD and who have a compelling reason to discontinue anti-TNF α may do so at 22–24 weeks to minimize fetal exposure (conditional recommendation, very low level of evidence) [12].

We have shown that, for women on anti-TNF α at the beginning of the third trimester of pregnancy, pursuing treatment after 24 WA did not increase the risk of adverse events for the women or for their children. On the other hand, interrupting anti-TNF α during the third trimester was associated with a significant risk of IBD relapse during last trimester. These may give physicians a motive to prescribe anti-TNF α throughout pregnancy. One limitation of this finding is that relapse was only assessed by initiation of steroid treatment, the best surrogate marker in the absence of specific ICD-10 code for relapse. We may thus have underestimated the risk of relapse, in women who maintained anti-TNF α at the third trimester, if relapses were managed through treatment intensification, although it seems clinically quite unlikely.

In contrast to the uncertainty concerning the risk of anti-TNF α during pregnancy, it has been well established that active disease around conception increases the risk of disease relapse during pregnancy by more than 7-fold [7], and that IBD increases the risk of negative pregnancy outcomes by about twofold [31]. The benefits appear to outweigh the risks, despite the possible increased risk of maternal complications associated with the use of anti-TNF α during pregnancy, seeing as risk estimates for adverse pregnancy outcomes in women with active disease are much higher [31], and no signs of increased risks of adverse event was observed in the children. Moreover, a recent study conducted among 230 women with IBD showed that women were willing to accept a 2% risk of birth defects, a 5% risk of loss of an

unborn child, or a 15% risk of premature delivery to avoid a disease flare-up [32]. These results, which suggest that anti-TNF α are perceived as safe, combined with emerging data in favor of maintenance of anti-TNF α treatment throughout the pregnancy should lead to an increase in the proportion of women treated with anti-TNF α all through their pregnancies in the near future. It is therefore particularly important to obtain robust safety data from prospective studies on exposure during the last trimester.

It has been suggested [17], although not unanimously [13, 33, 34], that combination therapies during pregnancy may increase the risk of complications such as preterm birth (OR = 2.4; 95% CI 1.3-4.3) and any of a number of other pregnancy complication (OR = 1.7; 95% CI 1.0–2.2). In our study, exposure to thiopurines only increased the risk of infections during pregnancy. Moreover, we found that maintaining thiopurines over 24WA was safe in women exposed to anti-TNF α during the whole pregnancy (data not shown). These results have been cautiously interpreted, because they are based on a small group of women (175 women with a term >24WA exposed to both anti-TNF α and thiopurines during pregnancy). Therefore, our study cannot help physicians to decide, as suggested by North American Guidelines [12], whether to switch certain patients to monotherapy (conditional recommendation, very low level of evidence). Prospective studies including only pregnant women treated with concomitant immune-modulators and biotherapies should be conducted to assess this safety question.

As linkage between mothers and children only became available in 2014, our infant population only matched 49.9% of the overall pregnancies, but was exhaustive within the period. The absence of an increased risk of infection in children during the first year of life is very reassuring and builds on the findings of earlier, smaller studies [13, 17, 18]. However, there are individual reports of serious infections [35].

Our study has some limitations inherent to working on medicoadministrative databases and the associated issues of confounding factors and bias. Disease severity is a key point in the accurate estimation of the risk in IBD, but seldom available due to lacking specific ICD-10 codes. As a surrogate we used a severity score which has been shown to predict, though only in CD, the risk of severe hospitalization [27]. This score does not truly predict disease activity, and consequently we may have overestimated the risk associated with anti-TNF α exposure. However, This score performed better for predicting the severity of hospitalization than the commonly used Charlson, or Elixhauser general comorbidity indexes [36, 37]. In the study by Casanova et al. [19], however, the frequency of a negative global pregnancy outcome was similar in pregnancies with inactive and active disease (28% vs. 27%,

respectively), suggesting that disease status may not be a significant confounder. Sensitivity analyses performed without adjusting for the severity score [27], resulted in higher risks, with wider CIs, but no significant changes when compared with our primary results. We defined steroid exposure as 3 or more deliveries during the pregnancy, which may have led to an underestimation of the exposure. The difference observed in steroid exposure between anti-TNF α -exposed and non-exposed women (6.5% vs 3.4%, $p < 0.001$) may therefore not reflect actual use and should be interpreted with caution. Exposure to steroids in our analyses was an independent risk factor for infections (aOR = 2.10; 95% CI, 1.71–2.57), but also protective for overall maternal complications (aOR = 0.58; 95% CI, 0.45–0.73). The benefit of steroids on pregnancy outcomes is well established. They are recognized for the prevention of recurrent miscarriages [38], or in the lung maturation process in case of premature delivery for infants [39], even if long-term neurological impairment has been suggested [40]. As miscarriage and premature delivery accounted for nearly 40% of pregnancy related complications in our study, this protective association is not surprising.

Use of anti-TNF α is known to increase the risk of infection, and physicians may therefore have been inclined to monitor women exposed to anti-TNF α more closely and report infectious events more accurately. This notoriety bias might have led to an overestimation of infection rates in the anti-TNF α exposed population. However, because the definition of community infections was based on out-of-hospital antibiotics prescriptions, it is likely that only confirmed or highly suspected infectious events have been captured in our analysis.

The question of an increased risk of infection solely due to anti-TNF α exposure, regardless of pregnancy status, may also be raised. In the TREAT registry, infliximab therapy was independently associated with an increased risk of serious infections (HR = 1.43, 95% CI 1.11–1.84) in over 6000 CD patients monitored for more than 5 years [41]. Contrary to our study, disease activity or use of concomitant treatments were not analyzed. On the contrary, in the latest published Cochrane meta-analysis on the safety of biotherapies in autoimmune diseases, Singh et al. [42]. did not detect an increased risk of serious infections in an analysis limited to IBD studies (pooled OR = 1.28; 95% CI 0.67–2.44). Their controversial results emphasize the need to assess the safety of anti-TNF α in the pregnant population specifically, and confirm the relevance of our study.

Another limitation of this study is the fact that well-known prognostic factors of IBD, such as smoking status, and pre-pregnancy Body Mass Index were either unavailable or absent from the SNIIRAM database. Further epidemiological studies adjusting for this type of missing data are needed to confirm our results.

CONCLUSION

Our study showed that exposure to anti-TNF α during pregnancy in women with IBD is associated with an increased overall risk for maternal complications, and more specifically infections. However, anti-TNF α appears to be safe for children born to exposed women, at least for the first year of life. Our results also strongly suggest that, when indicated during pregnancy, anti-TNF α treatment can be safely continued after 24 weeks gestation, because of an increased risk of relapse in case of anti-TNF α treatment cessation, without specific concern about the risk of overall complications or infection. Given the statistical power of our study, our results should be taken into account during discussions on treatment during pregnancy in women with IBD. Further prospective studies with a longer follow-up and that take into account outcomes in both the mother and child, and in specific populations like pregnant women given combined treatments, are needed to fully assess the safety of anti-TNF α during pregnancy. Such studies should lead to updated guidelines with a higher level of evidence.

CONFLICT OF INTEREST

Guarantor of the article: Maxime Luu.

Specific author contributions: ML: designed the study, performed analyses, drafted manuscript, and had full access to all the data in the study and takes responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis. EB: data collection, performed analyses, critically revised manuscript. CM: critically revised manuscript. AB: critically revised manuscript. TD: critically revised manuscript. CQ: data collection, critically revised manuscript. MB: project initiator, designed the study, critically, and extensively revised manuscript.

Financial support: National Research Agency (ANR-15-CE36- 0006-01) and Dijon-Bourgogne University Hospital (LUU-AOI-2016).

Potential competing interests: CM: lecture fees from MSD and Abbvie, invitations to congresses from MSD, Abbvie and Ferring. TD: lecture fees from AbbVie, invitations to congresses from Janssens, MB: expert and chairman of the committee for initial assessment on the risks and benefits of health products at the French Medicines Agency (Agence Nationale de la Sécurité des Médicaments et des Produits de Santé, ASNM).

Table 1. Comparison of the characteristics of the pregnancies exposed to anti-TNF α and those not exposed to anti-TNF α (n=8,726)

	Pregnancies exposed to anti-TNF α	Pregnancies not exposed to anti-TNF α	P-value
Population characteristics			
Pregnancies, No (%)	1,457 (12.9)	9,818 (87.1)	
Order, No (%)			0.968
1st	1,131 (77.6)	7,595 (77.4)	
2nd	289 (19.8)	1,939 (19.8)	
≥ 3 rd	37 (2.5)	284 (2.9)	
Age at start of pregnancy, mean (SD), years	29.4 (5.0)	31.0 (5.2)	<0.001
term at delivery, mean (SD), WA	31.4 (12.3)	32.3 (11.9)	<0.001
≤ 12 WA	362 (24.9)	2171 (22.1)	
>12SA - ≤ 24 WA	22 (1.5)	124 (1.3)	
>24SA - ≤ 37 WA	205 (14.1)	1216 (12.4)	
>37WA	868 (59.6)	6307 (64.2)	
Current smoker, No (%)	98 (6.7)	409 (4.2)	<0.001
Length of IBD before pregnancy, mean (SD), months	72.3 (56.1)	66.5 (56.4)	<0.001
IBD Characteristics			
Type of IBD, No (%)			<0.001
Crohn's disease	1,313 (90.1)	6,409 (65.3)	
Ulcerative Colitis	144 (9.9)	3,409 (34.7)	
Disease severity, No (%)			<0.001
Mild	1145 (78.6)	9399 (95.7)	
Moderate	173 (11.9)	295 (3.0)	
severe	139 (9.5)	124 (1.3)	
anti-TNFα treatment			
Duration, mean (SD), weeks	23.4 (13.1)	-	
Treatment scheme, No (%)			
IFX only	800 (54.9)	-	
IFX then ADA	18 (1.2)	-	
IFX then CER	2 (<1)	-	
ADA only	631 (43.3)	-	
GOL only	1 (<1)	-	
CER only	5 (<1)	-	
Anti-TNF stoppage, No (%)			
<12WA	266 (18.3)	-	
≥ 12 WA and <24WA	493 (33.8)	-	
≥ 24 WA	688 (47.2)	-	
≥ 37 WA	460 (31.6)	-	
Use of thiopurin			
Duration, mean (SD), weeks	21.2 (13.3)	25.5 (13.0)	0.945
Patients, No (%)	223 (15.3)	1306 (13.3)	0.040
AZA	198 (88.8)	1256 (96.2)	
MCT	25 (11.2)	50 (3.8)	
Use of steroids			

	Pregnancies exposed to anti-TNF α	Pregnancies not exposed to anti-TNF α	P-value
Population characteristics			
At least 1 prescription	399 (27.4)	1880 (19.2)	<0.001
<12WA	209 (14.3)	940 (9.6)	<0.001
≥ 12 WA and <24WA	163 (11.2)	737 (7.5)	
≥ 24 WA	196 (13.5)	798 (8.1)	
Whole pregnancy	47 (3.2)	167 (1.7)	
relaying antiTNF	79 (5.4)	-	
Complications, No (%)			
Disease-related			<0.001
digestive	93 (6.4)	116 (1.2)	
extra-digestive	32 (2.2)	60 (0.6)	
Treatment-related			
haematology	9 (0.6)	7 (<0.1)	<0.001
hepatic	12 (0.8)	28 (0.3)	
Infections	744 (51.1)	4180 (42.6)	<0.001
In-hospital infections	175 (12.0)	908 (9.3)	<0.001
general	128 (8.8)	623 (6.4)	
digestive and hepatic	12 (0.8)	56 (0.6)	
neurological	-	1 (<0.1)	
cutaneous	19 (1.3)	54 (0.8)	
respiratory	7 (0.5)	31 (0.3)	
ENT	2 (0.1)	2 (<0.1)	
perinatal	-	1 (<0.1)	
genitourinary	7 (0.5)	31 (0.3)	
pregnancy	95 (6.5)	511 (5.2)	
parasite	1 (<0.1)	11 (0.1)	
Community infections	710 (48.7)	3,820 (38.9)	<0.001
Antibiotics	672 (46.1)	3,708 (37.8)	
Antivirals	10 (0.7)	10 (0.1)	
antifungals	28 (1.9)	102 (1.0)	
Pregnancy-related	502 (34.5)	2,977 (30.3)	0.001
pregnancy loss	383 (26.3)	2,279 (23.2)	
premature delivery	31.4 (12.3)	32.3 (11.9)	
≤ 12 WA	362 (24.9)	2171 (22.1)	
>12SA - ≤ 24 WA	22 (1.5)	124 (1.3)	
>24SA - ≤ 37 WA	205 (14.1)	1216 (2.4)	
Malformations	1 (<0.1)	21 (0.2)	NS
Composite criterion	631 (43.3)	3,302 (33.6)	<0.001

Table 1. (end) Comparison of the characteristics of the pregnancies exposed to anti-TNF α and those not exposed to anti-TNF α (n=8,726)

WA=weeks of ammeorhea; IFX=infliximab; ADA=adalimumab; CER=certolizumab pegol; GOL=golimumab; AZA=azathioprine; MCT=mercaptopurine; NS=non-significant.

Univariate comparisons were performed with a Student's test or a non-parametric Mann-Whitney test after assessment of their distribution using the Shapiro-Wilk test. Qualitative variables were tested using χ^2 or Fischer's exact test, as appropriate. P<0.05 for all comparisons. Percentages may not sum to 100% due to rounding.

Table 2. Risk for overall maternal complications, infections, and in-hospital infections during pregnancy, and infectious risk (overall and in-hospital) for children during their first year of life.

	Pregnant woman (1,457 women exposed versus 9,818 non-exposed)			Children 0-1 year (797 exposed versus 4,836 non-exposed)	
	Composite criterion ^a	All Infections ^a	In-hospital infections only ^a	All infections Children ^b	In-hospital infections children ^b
exposure to anti-TNF OR (95% CI)	1.45 [1.29 – 1.64]	1.35 [1.19– 1.50]	1.27 [1.06 – 1.52]	0.90 [0.77 – 1.06]	0.87 [0.65 – 1.16]
Age at pregnancy OR (95% CI) (years)	1.01 [0.99 – 1.02]	1.01 [0.99 – 1.01]	0.98 [0.97 – 0.99]	0.99 [0.98 – 1.00]	0.98 [0.96 – 0.99]
Delivery <37 WA term OR (95% CI)	-	-	-	1.16 [0.96 – 1.40]	3.04 [2.36 – 3.92]
IBD type (CD vs UC (ref)) OR (95% CI)	0.95 [0.87 – 1.04]	1.09 [1.01 – 1.19]	1.00 [0.87 – 1.16]	0.98 [0.87 – 1.10]	1.02 [0.83 – 1.26]
IBD disease duration (months) OR (95% CI)	1.00 [0.99 – 1.01]	0.99 [0.99 – 1.00]	1.00 [0.99 – 1.00]	0.99 [0.99 – 1.00]	0.99 [0.99 – 0.99]
Severe disease (yes/ no (ref)) OR (95% CI)	1.93 [1.51 – 2.49]	1.54 [1.20 – 1.99]	1.30 [0.85 – 2.00]	1.05 [0.73 – 1.52]	1.38 [0.77 – 2.45]
Exposure to thiopurines OR (95% CI)	0.89 [0.79 – 1.01]	1.24 [1.11 – 1.38]	1.03 [0.85 – 1.24]	0.91 [0.78 – 1.05]	0.83 [0.63 – 1.09]

WA=weeks of amenorrhea; IBD=inflammatory bowel disease; CD=Crohn disease; UC=Ulcerative colitis

^a adjusted for exposure to antiTNF, age at pregnancy, IBD type, IBD disease duration, disease severity, and exposure to thiopurines

^b adjusted for exposure to antiTNF, age at pregnancy, term of delivery, IBD type, IBD disease duration, disease severity, and exposure to thiopurines

Table 3. Univariate comparison between children born to mothers exposed to anti-TNF during pregnancy and those not exposed, during their first year of life (n=5,635)

Characteristic	Mothers exposed to anti-TNFα	mothers not exposed to anti-TNFα	P value
Children, No (%)	799 (14.2)	4,836 (85.8)	
Mother exposure to thiopurines during pregnancy, No (%)	137 (17.2)	744 (15.4)	0.20
Delivery <24WA, No (%)	83 (10.4)	392 (8.1)	0.03
Infections, No (%)			
Overall infections	349 (43.7)	2,220 (45.9)	0.32
Community infections	330 (41.2)	2,067 (42.8)	0.34
Antibiotics	325 (40.7)	2,037 (42.1)	
Antifungals	4 (0.5)	28 (0.6)	
Antivirals	1 (0.0)	2 (0.1)	
In-hospital infections	66 (8.3)	419 (8.7)	0.58
General	26 (3.3)	141 (2.9)	
digestive and hepatic	18 (2.3)	86 (1.8)	
Neurological	-	11 (0.2)	
Mucosal and cutaneous	2 (0.3)	21 (0.4)	
Respiratory	37 (4.6)	194 (4.0)	
ENT	2 (0.3)	22 (0.5)	
Perinatal	24 (3.0)	167 (3.5)	
Genitourinary	8 (1.1)	55 (1.0)	
Parasite	-	2 (<0.1)	
Malformations, No (%)	49 (6.1)	303 (6.3)	0.89

WA=weeks of amenorrhea ; ENT= ear nose throat

Univariate comparisons were performed with a Student's test or a non-parametric Mann-Whitney test after assessment of their distribution using the Shapiro-Wilk test. Qualitative variables were tested using χ^2 or Fischer's exact test, as appropriate.

P<0.05 for all comparisons. Percentages may not sum to 100% due to rounding.

Table 4. Subgroup analysis in women with a delivery term >24 weeks of amenorrhea: Risk for overall maternal complications, infections, and in-hospital infections during pregnancy, and infectious risk (overall and in-hospital) for children during their first year of life.

	Pregnant woman (1,1,073 women exposed versus 7,523 non-exposed)			Children 0-1 year (716 exposed versus 4,444 non-exposed)	
	Composite criterion ^a	All Infections ^a	In-hospital infections only ^a	All infections children ^b	In-hospital infections children ^b
exposure to anti-TNF at 3 rd trimester OR (95% CI)	1.68 [1.43 – 1.99]	1.46 [1.27– 1.66]	1.32 [1.09 – 1.60]	0.91 [0.77 – 1.06]	0.86 [0.65 – 1.16]
Age at pregnancy OR (95% CI) (years)	0.99 [0.98 – 1.01]	1.01 [0.99 – 1.01]	0.99 [0.97 – 1.01]	0.99 [0.98 – 1.00]	0.98 [0.96 – 0.99]
Delivery <37 WA term OR (95% CI)	-	-	-	1.23 [1.01 – 1.49]	3.15 [2.45 – 4.06]
IBD type (CD vs UC (ref)) OR (95% CI)	1.01 [0.87 – 1.16]	1.05 [0.95 – 1.15]	0.98 [0.85 – 1.14]	0.97 [0.87 – 1.10]	1.03 [0.84 – 1.28]
IBD disease duration (months) OR (95% CI)	1.00 [0.99 - 1.00]	0.99 [0.99 – 1.00]	1.00 [0.99 – 1.00]	0.99 [0.99 – 1.00]	0.99 [0.99 – 1.00]
Severe disease (yes/ no (ref)) OR (95% CI)	2.94 [2.17 – 3.97]	1.62 [1.20 – 2.19]	1.35 [0.92 – 1.99]	1.04 [0.72 – 1.51]	1.36 [0.76 – 2.43]
Exposure to thiopurines OR (95% CI)	1.19 [1.01 – 1.40]	1.21 [1.07 – 1.37]	1.01 [0.84 – 1.21]	0.91 [0.78 – 1.05]	0.83 [0.63 – 1.09]

WA=weeks of amenorrhea; IBD=inflammatory bowel disease; CD=Crohn disease; UC=Ulcerative colitis

^a adjusted for exposure to antiTNF at 3rd trimester, age at pregnancy, IBD type, IBD disease duration, disease severity, and exposure to thiopurines

^b adjusted for exposure to antiTNF at 3rd trimester, age at pregnancy, term of delivery, IBD type, IBD disease duration, disease severity, and exposure to thiopurines

REFERENCES

1. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology*. 2012;142:46–54 e42. quiz e30
2. Beaulieu DB, Kane S. Inflammatory bowel disease in pregnancy. *World J Gastroenterol*. 2011;17:2696–701.
3. Boyd HA, Basit S, Harpsoe MC, et al. Inflammatory bowel disease and risk of adverse pregnancy outcomes. *PLoS ONE*. 2015;10:e0129567.
4. Stephansson O, Larsson H, Pedersen L, et al. Crohn's disease is a risk factor for preterm birth. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010;8:509–15.
5. Shand AW, Chen JS, Selby W, et al. Inflammatory bowel disease in pregnancy: a population-based study of prevalence and pregnancy outcomes. *BJOG*. 2016;123:1862–70.
6. Abdul Sultan A, West J, Ban L, et al. Adverse pregnancy outcomes among women with inflammatory bowel disease: a population-based study from England. *Inflamm Bowel Dis*. 2016;22:1621–30.
7. de Lima-Karagiannis A, Zelinkova-Detkova Z, van der Woude CJ. The Effects of Active IBD During Pregnancy in the Era of Novel IBD Therapies. *Am J Gastroenterol* 2016; 111: 1305–12.
8. Dominitz JA, Young JC, Boyko EJ. Outcomes of infants born to mothers with inflammatory bowel disease: a population-based cohort study. *Am J Gastroenterol*. 2002;97:641–8.
9. Ban L, Tata LJ, Fiaschi L, et al. Limited risks of major congenital anomalies in children of mothers with IBD and effects of medications. *Gastroenterology*. 2014;146:76–84.
10. Goeb V, Ardizzone M, Arnaud L, et al. Recommendations for using TNFalpha antagonists and French Clinical Practice Guidelines endorsed by the French National Authority for Health. *Joint Bone Spine*. 2013;80:574–81.
11. van der Woude CJ, Ardizzone S, Bengtson MB, et al. The second European evidenced-based consensus on reproduction and pregnancy in inflammatory bowel disease. *J Crohn's Colitis*. 2015;9:107–24.
12. Nguyen GC, Seow CH, Maxwell C, et al. The Toronto consensus statements for the management of inflammatory bowel disease in pregnancy. *Gastroenterology*. 2016;150:734–57 e1.
13. de Lima A, Zelinkova Z, van der Ent C, et al. Tailored anti-TNF therapy during pregnancy in patients with IBD: maternal and fetal safety. *Gut*. 2016;65:1261–8.

14. Kane SV, Acquah LA. Placental transport of immunoglobulins: a clinical review for gastroenterologists who prescribe therapeutic monoclonal antibodies to women during conception and pregnancy. *Am J Gastroenterol.* 2009;104:228–33.
15. Seow CH, Leung Y, Vande Casteele N, et al. The effects of pregnancy on the pharmacokinetics of infliximab and adalimumab in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;45:1329–38.
16. Zelinkova Z, de Haar C, de Ridder L, et al. High intra-uterine exposure to infliximab following maternal anti-TNF treatment during pregnancy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;33:1053–8.
17. Mahadevan U, Martin CF, Sandler RS, et al. PIANO: A 1000 patient prospective registry of pregnancy outcomes in women with IBD exposed to immunomodulators and biologic therapy. *Gastroenterology.* 2012;142:S149–S49.
18. Nielsen OH, Loftus EV Jr., Jess T. Safety of TNF-alpha inhibitors during IBD pregnancy: a systematic review. *BMC Med.* 2013;11:174.
19. Casanova MJ, Chaparro M, Domenech E, et al. Safety of thiopurines and anti-TNF-alpha drugs during pregnancy in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 2013;108:433–40.
20. Guiddir T, Fremond ML, Triki TB, et al. Anti-TNF-alpha therapy may cause neonatal neutropenia. *Pediatrics.* 2014;134:e1189–93.
21. Freud A, Beharier O, Walfisch A, et al. Maternal inflammatory bowel disease during pregnancy is not a risk factor for long-term morbidity of the offspring. *J Crohn's Colitis.* 2016;10:1267–72.
22. Komaki F, Komaki Y, Micic D, et al. Outcome of pregnancy and neonatal complications with anti-tumor necrosis factor-alpha use in females with immune mediated diseases; a systematic review and meta-analysis. *J Autoimmun.* 2017;76:38–52.
23. Quantin C, Benzenine E, Ferdynus C, et al. Advantages and limitations of using national administrative data on obstetric blood transfusions to estimate the frequency of obstetric hemorrhages. *J Public Health.* 2013;35:147–56.
24. Hanf M, Quantin C, Farrington P, et al. Validation of the French national health insurance information system as a tool in vaccine safety assessment: application to febrile convulsions after pediatric measles/mumps/ rubella immunization. *Vaccine.* 2013;31:5856–62.
25. Lemaitre M, Kirchgessner J, Rudnichi A, et al. Association between use of thiopurines or tumor necrosis factor antagonists alone or in combination and risk of lymphoma in patients with inflammatory bowel disease. *J Am Med Assoc.* 2017;318:1679–86.
26. Vohr BR, Tyson JE, Wright LL, et al. Maternal age, multiple birth, and extremely low birth weight infants. *J Pediatr.* 2009;154:498–503 e2.

27. Ananthakrishnan AN, McGinley EL, Binion DG, et al. A novel risk score to stratify severity of Crohn's disease hospitalizations. *Am J Gastroenterol*. 2010;105:1799–807.
28. Julsgaard M, Christensen LA, Gibson PR, et al. Concentrations of adalimumab and infliximab in mothers and newborns, and effects on infection. *Gastroenterology*. 2016;151:110–9.
29. Bortlik M, Machkova N, Duricova D, et al. Pregnancy and newborn outcome of mothers with inflammatory bowel diseases exposed to anti-TNF-alpha therapy during pregnancy: three-center study. *Scand J Gastroenterol*. 2013;48:951–8.
30. Mozaffari S, Abdolghaffari AH, Nikfar S, et al. Pregnancy outcomes in women with inflammatory bowel disease following exposure to thiopurines and antitumor necrosis factor drugs: a systematic review with metaanalysis. *Hum Exp Toxicol*. 2015;34:445–59.
31. Cornish J, Tan E, Teare J, et al. A meta-analysis on the influence of inflammatory bowel disease on pregnancy. *Gut*. 2007;56:830–7.
32. Fairchild A, Kushner T, Johnson F, et al. Womens's preference for IBD medical therapy during pregnancy. *Gastroenterology*. 2017;152(5 Suppl 1):S84.
33. Zelinkova Z, van der Ent C, Bruin KF, et al. Effects of discontinuing antitumor necrosis factor therapy during pregnancy on the course of inflammatory bowel disease and neonatal exposure. *Clin Gastroenterol Hepatol Assoc*. 2013;11:318–21.
34. Seirafi M, de Vroey B, Amiot A, et al. Factors associated with pregnancy outcome in anti-TNF treated women with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;40:363–73.
35. Johnsson A, Avlund S, Grosen A, et al. Chicken pox infection in a three months old infant exposed in utero to Adalimumab. *J Crohn's Colitis*. 2013;7:e116–7.
36. Charlson M, Szatrowski TP, Peterson J, et al. Validation of a combined comorbidity index. *J Clin Epidemiol*. 1994;47:1245–51.
37. Elixhauser A, Steiner C, Harris DR, et al. Comorbidity measures for use with administrative data. *Med Care*. 1998;36:8–27.
38. Kemp MW, Newnham JP, Challis JG, et al. The clinical use of corticosteroids in pregnancy. *Hum Reprod Update*. 2016;22:240–59.
39. Travers CP, Clark RH, Spitzer AR, et al. Exposure to any antenatal corticosteroids and outcomes in preterm infants by gestational age: prospective cohort study. *BMJ*. 2017;356:j1039.
40. Carson R, Monaghan-Nichols AP, DeFranco DB, et al. Effects of antenatal glucocorticoids on the developing brain. *Steroids*. 2016;114:25–32.

41. Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD, et al. Serious infection and mortality in patients with Crohn's disease: more than 5 years of follow-up in the TREAT registry. *Am J Gastroenterol*. 2012;107:1409–22.
42. Singh JA, Wells GA, Christensen R, et al. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011:CD008794.

5. Problématique : Evaluation de la sécurité des vaccins recommandés dans la première année chez les enfants exposés in utero aux anti-TNF α et nés de mère atteintes de MICI

La cohorte EVASION a démontré qu'environ 10% des femmes atteintes de MICI étaient traitées par anti-TNF α pendant leur grossesse, et parmi elles, 30% sont traitées jusqu'à l'accouchement. Le fœtus ainsi exposé garde des taux détectables d'anti-TNF α jusqu'au 6^{ème} mois, voire 12 mois dans une récente étude. Devant le risque d'immuno-modulation théorique induit par les anti-TNF α , et un cas publié de tuberculose disséminée d'évolution fatale suite à une vaccination contre le BCG, la question de l'administration précoce des vaccins recommandés, en particulier vivants, fait débat. Face au peu de données disponibles, les sociétés savantes ont recommandé de retarder l'administration des vaccins vivants au-delà de 6 mois, et de récentes publications suggèrent même de repousser à 12 mois ces vaccinations. Mais cela implique de laisser des enfants non vaccinés avec un risque évitable d'infection grave, dans des pays où la prévalence de ces maladies peut être particulièrement élevée.

Dans ce contexte de rapport bénéfice-risque non clairement évalué, nous avons utilisé les données ancillaires des enfants issus de la cohorte EVASION pour décrire et analyser les pratiques vaccinales dans cette population et leur sécurité d'utilisation.

Ce travail a fait l'objet d'une publication dans *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* en 2019.

5.1. Article publié:

Safety of first year vaccines in children born to mothers with Inflammatory Bowel disease and exposed in utero to anti-TNF α : a French nationwide population-based cohort

Luu M, Benzenine E, Doret M, Michiels C, Barkun A, Degand T, Quantin C, Bardou M.
Aliment Pharmacol Ther. 2019;00:1–8.

Safety of first year vaccination in children born to mothers with inflammatory bowel disease and exposed *in utero* to anti-TNF α agents: a French nationwide population-based cohort

Maxime Luu^{1,2}  | Eric Benzenine³ | Alan Barkun⁴  | Muriel Doret⁵ |
Christophe Michiels⁶ | Thibault Degand⁶ | Catherine Quantin^{3,7} | Marc Bardou^{1,2}

¹Clinical Investigation Center (INSERM 1432), Dijon - Bourgogne University Hospital, Dijon, France

²UFR Sciences Santé, Université Bourgogne Franche-Comté, Dijon, France

³Biostatistics and Bioinformatics Department, Dijon Bourgogne University Hospital, Dijon, France

⁴The McGill University Health Centre, Montreal General Hospital, McGill University, Montreal, Canada

⁵Hôpital Femme-Mère-Enfant Service de Gynécologie Obstétrique, Bron, France

⁶Division of Gastroenterology, Dijon Bourgogne University Hospital, Dijon, France

⁷Biostatistics, Biomathematics, Pharmacoepidemiology and Infectious Diseases (B2PHI), UVSQ, Institut Pasteur, Université Paris-Saclay, INSERM, Paris, France

Correspondence

Dr. Maxime Luu, CIC 1432 - CHU Dijon Bourgogne, 14, rue Gaffarel, BP 77908, 21079 Dijon Cedex, France.
Email: maxime.luu@chu-dijon.fr

Funding information

Agence Nationale de la Recherche, Grant/Award Number: ANR-15-CE36-0006-01; European Union - European Fund for Regional Development (FEDER) and the "Conseil Régional de Bourgogne Franche Comté", Grant/Award Number: LUU-AOI-2016

Summary

Background: Children born to mothers with IBD may be exposed to anti-TNF α agents antenatally. Current European guidelines recommend postponing live vaccines until after 6 months of life in this population. Data on the safety of live vaccines administration in the first year of life of these children are sparse with one reported fatality following bacillus Calmette-Guerin (BCG) administration.

Aims: To describe the use and safety of vaccines administered in children born to mothers with IBD and exposed antenatally to anti-TNF α agents

Methods: Data from children born to mothers with IBD between 2013 and 2014 were collected retrospectively from the French Health Insurance Database. Vaccines recommended before or at 1 year of age were considered.

Results: Among 4741 children, 670 (14.1%) were exposed to anti-TNF α agents antenatally, with concomitant thiopurines in 16.0% (n = 107) and steroids in 19.3% (n = 214). Among these 670 children, 315 (47%) were exposed up to delivery. Exposed children were less likely than non-exposed to receive BCG (88/670, 13.1% vs 780/4071, 19.2% respectively, $P < .05$) and received it later in life (months, mean $\pm$ SD, 4.3 ± 3.9 and 2.4 ± 2.9 respectively, $P < .001$). In exposed children, 64/88 (73%) received BCG vaccination before 6 months of age, but with no BCG-related severe adverse event observed during the first year. Uptake of other vaccines recommended before 6 months was above 85% in both groups.

Conclusion: In children exposed antenatally to anti-TNF α agents, vaccinations are often not postponed in keeping with the recommendations, but no BCG-related severe adverse events were reported in children vaccinated before 6 months of life.

The Handling Editor for this article was Professor Jonathan Rhodes, and it was accepted for publication after full peer-review.

Title: Safety of first year vaccines in children born to mothers with Inflammatory Bowel disease and exposed in utero to anti-TNF α : a French nationwide population-based cohort

Running Head: vaccination use after in utero exposure to anti-TNF α

Authors: Maxime Luu^{a,b}, Eric Benzenine^c, Alan Barkun^d, Muriel Doret^e, Christophe Michiels^f, Thibault Degand^f, Catherine Quantin^{c,g}, Marc Bardou^{a,b}

Institutions:

^aINSERM, CIC1432, Plurithematic unit, F-21000 Dijon, France;

^bDijon-Bourgogne University Hospital, Clinical Investigation Center, Plurithematic unit, F-21000 Dijon, France;

^cDijon Bourgogne University Hospital, Biostatistics and Bioinformatics department, F-21000 Dijon, France;

^dThe McGill University Health Centre, Montreal General Hospital, McGill University, Montreal, Canada;

^eHospices Civils de Lyon, Hôpital Femme-Mère-Enfant, Service de Gynécologie Obstétrique, Bron, France;

^fDijon Bourgogne University Hospital, Division of Gastroenterology, F-21000 Dijon, France;

^gINSERM, Biostatistics, Biomathematics, Pharmacoepidemiology and Infectious Diseases (B2PHI), UVSQ, Institut Pasteur, Université Paris-Saclay, Paris, France;

ABSTRACT

Background: Children born to mothers with Inflammatory Bowel Disease (IBD) may be exposed to anti-TNF α antenatally. Current European guidelines recommend postponing live vaccines after 6 months of life in this population. Data on the safety of live vaccines administration in the first year of life of these children are sparse with one reported fatality following Bacillus Calmette-Guerin (BCG) administration.

Aims: To describe the use and safety of vaccines administered in children born to mothers with IBD and exposed antenatally to anti-TNF α .

Methods: Data from children born to mothers with IBD between 2013 and 2014 were retrospectively collected from the French Health Insurance Database. Vaccines recommended before or at 1 year of age were considered.

Results: Among 4,741 children, 670 (14.1%) were exposed to anti-TNF α antenatally, with concomitant thiopurines in 16.0% (n=107) and steroids in 19.3% (n=214). Among these 670 children, 315 (47%) were exposed up to delivery. Exposed children were less likely than non-exposed to receive BCG (88/670, 13.1% vs. 780/4071, 19.2% respectively, $p<0.05$) and received it later in life (months, mean $\pm$ SD, 4.3 $\pm$ 3.9 and 2.4 $\pm$ 2.9 respectively, $p<0.001$). In exposed children, 64/88 (73%) received BCG vaccination before 6 months of age, but without any BCG-related severe adverse event observed during the first year. Uptake of other vaccines recommended before 6 months was above 85% in both groups.

Conclusion: In children exposed antenatally to anti-TNF α , vaccinations are often not postponed in keeping with the recommendations, but no BCG-related severe adverse events were reported in children vaccinated before 6 months of life.

Keywords: anti-TNF α ; vaccine; pharmacoepidemiology; IBD

1. INTRODUCTION

Control of Inflammatory Bowel Disease (IBD) activity at the beginning of, and throughout pregnancy is essential to avoid maternal and fetal complications.(1-4) Still, the benefit-to-treat with TNF α antagonists (anti-TNF α) for the mother needs to be weighed in light of safety considerations for the fetus. This is particularly important as infliximab and adalimumab are both very efficiently transported across the placental barrier starting in the second and third trimesters via a FcRN receptor-mediated mechanism.(5, 6) Pregnancy itself modulates the pharmacokinetics and exposure of anti-TNF α therefore leading to significant levels in cord blood and in infants at birth. Several studies showed median levels of infliximab and adalimumab, in children at birth that are on average one-and-a-half times higher than in their mothers.(7-10)

Julsgaard and colleagues reported that children born to mothers exposed to infliximab may need up to 12 months to clear the drug from their system.(9) Of marked interest, these authors also reported that the mean half-lives of infliximab and adalimumab were respectively 3.7 and 2 times longer in infants than in non-pregnant adults.

The initial precautionary approach had been to avoid anti-TNF α agents during pregnancy, or at least to stop their use during the last trimester, but reassuring data from exposed pregnancies now support the use of these medications throughout pregnancy despite fetal exposure.(10, 11)

According to the World Health Organization (WHO), avert an estimated 2 to 3 million deaths yearly. Even though timing of vaccination and target populations vary between national guidelines, the following vaccines are recommended by the WHO in the first year of life(12): Bacillus Calmette-Guerin for tuberculosis (BCG), Diphtheria-Tetanus-Poliomyelitis (DTP), Pertussis, Haemophilus Influenzae B (HiB), Hepatitis B virus (HBV), Pneumococcus, Rotavirus, Meningococcus C and Measles-Mumps-Rubella (MMR). Vaccination is a current debate in France in a growing social distrust towards vaccines. In 2007, French authorities changed mandatory BCG vaccination for all children into a strong recommendation to vaccinate only children considered at high risk of tuberculosis. The first administration of MMR vaccine is at 1 year old. The Reference Center on Teratogenic Agents (Centre de Référence sur les Agents Tératogènes - CRAT) considers children exposed in utero to anti-TNF α as immunosuppressed during the 6 months following the last maternal administration of anti-TNF α . Consequently, when exposure to anti-TNF α is known, BCG vaccination is contra-indicated during this period of immunosuppression status.(13)(14)

There exists controversy as to the safety of live vaccines administered in early childhood to the children of mothers exposed to anti-TNF α during pregnancy, but data are sparse. European and North American guidelines recommend postponing the use of live vaccines until 6 months post-delivery,(15, 16) but given the estimated infliximab clearance, some have suggested that live vaccines should not be given to children under one year of age unless benefits of a quiescent IBD outweigh the possible increased risk of vaccination-induced infections.(9, 17) Even though no serious complications were observed in 15 children who received the BCG vaccination within 1 week of birth, there is at least one reported fatality due to disseminated BCG infection in an infant who received a BCG vaccination at 3 months of age and whose mother had been taking infliximab for Crohn's disease during pregnancy.(18) In light of conflicting recommendations and sparse safety data, we aimed to i) describe the outcomes in children exposed in utero to anti-TNF α who were vaccinated during their first year of life and ii) assess the appropriateness of physicians' vaccine practices during the first year of life in light of current recommendations.

2. MATERIAL AND METHODS

2.1.Study design and data source

The source of data and the extraction protocol have already been described previously.(11) In brief, we extracted data from an observational retrospective French cohort of 11,275 pregnant women with a diagnosis of IBD and their children during the first year of life from the French Health Insurance database (Système National des Données de Santé). SNDS is the French national information system, formerly called SNIIRAM (Système Inter Régimes d'Assurance Maladie), that contains individual, exhaustive and linkable but anonymous data on health expenditures for about 87% of the French population. Each hospital stay is prospectively implemented in the SNDS, and quality of the SNDS database is ensured through yearly monitoring, recent validation and epidemiological studies.(19-21) It aggregates data from: i) the hospital discharge abstract database (Programme de Médicalisation des Systèmes d'Informations, PMSI), which collects principal and associated diagnoses (secondary events and current comorbidities), encoded using the International Classification of Diseases, 10th revision (ICD-10), and procedures performed during hospital stays using the common classification system for medical procedures (Classification commune des actes médicaux, CCAM); ii) the database containing all prescriptions for expensive drugs fully reimbursed by the national health insurance, Common Dispensing Units (UCD for Unités de Dispensation Communes,) such as anti-TNF, in order to ensure equal access to medical care, iii) the codes

for long-duration diseases (ALD for Affection de Longue Durée) that give access to full coverage of health expenditures by the national health insurance scheme iv) the reimbursement data for out-of-hospital drug purchases with the Presentation Identifier Code (CIP for Code Identifiant de Présentation), such as vaccines as well as drugs such as steroids and thiopurines (azathioprine and 6-mercaptopurine). Our study spanned a 36-month period extending from January 1st, 2013 to December 31st, 2015. All children with available data on vaccine dispensation with at least 1 year of follow-up were included (i.e. born before January 1st, 2015). This study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki.

2.2.Variables of interest

Vaccines were retrieved using the reimbursement data for out-of-hospital drug purchases with the delivery identification codes (Code Identifiant de Présentation, CIP) detailed in Supplemental table 1. We considered all vaccines recommended during the first year of life, including (BCG DTP, pertussis, HiB, HBV, pneumococcus, meningococcus C and MMR). The French vaccination schedule for infants during their first year is given in supplementary table 2. Time of injection was assumed to be the date of out-of-hospital dispensation in retail pharmacies. Severe complications related to live vaccines were screened in the SNDS using specific ICD-10 codes: Y58.0 (adverse events related to BCG vaccination), A15-A19 (tuberculosis), M49.0 (vertebral tuberculosis), and M90.0 (bone tuberculosis) for BCG complications, and B05 (measles), B06 (rubella) and B26 (mumps) for MMR vaccines. Community acquired infections and infections requiring hospitalization were identified using ICD-10 codes detailed in a previous article.(11) Third trimester of pregnancy was assumed to start at 26 weeks gestation (ie. 28 weeks of amenorrhea).

2.3.Statistical analysis

Descriptive univariable comparisons were conducted for the characteristics of pregnancies of children exposed to anti-TNF α in utero *versus* unexposed infants. Qualitative variables were tested using χ^2 or Fisher's exact test, as appropriate. Continuous variables were described as means with standard deviations and compared using Student's tests or non-parametric Mann-Whitney tests after the assessment of respective distributions using the Shapiro-Wilk test. Subgroup descriptive analyses were performed in the subgroup of children vaccinated for BCG, and children exposed solely to thiopurines. A sensitivity analysis including all children exposed to anti-TNF α in utero, regardless of their vaccine data, was then performed to search for any BCG related complication. Analyses were performed with the use of SAS v9.4

software (SAS Institute, Cary, NC, USA), and a p-value under 0.05 was considered significant for all tests.

3. RESULTS

Characteristics of the pregnancies are described in Table 1. A proportion of 14.1% (670/4,741) children with available data on vaccination (Figure1) were exposed to anti-TNF α in utero, mostly to infliximab (51.9%) or adalimumab (46.1%). Nearly two-thirds (412/670, 61.5%) of the children exposed to anti-TNF α were exposed up to the third trimester (≥ 26 weeks gestation); and 315/670 (47.0%) were throughout the pregnancy. Anti-TNF α -treated mothers were younger (29.5 ± 4.4 years vs. 31.0 ± 4.8 years; $p < 0.001$) and more likely to have Crohn's disease (90.0% vs 61.5%; $p < 0.001$) than mothers not receiving anti-TNF α . Anti-TNF α -treated and untreated mothers reported similar levels of thiopurine use during pregnancy, whereas steroid use was more frequent in anti-TNF α -treated mothers. (Table 1) Infection rates were similar between children exposed and not exposed to anti-TNF α in utero for infections requiring hospitalizations (9.1% versus 9.4% respectively, $p = 0.83$) or community acquired infections (50.8% versus 53.2% respectively, $p = 0.24$). (Table 2)

3.1. Administration of live vaccines

Figure 2 displays the age at which children received their initial injection of recommended vaccines, and table 3 shows vaccination coverage. Anti-TNF α exposed children were significantly less likely to be vaccinated against tuberculosis than unexposed children (13.1% vs 19.2% respectively, $p < 0.001$), and received BCG later in life (mean $\pm$ SD, 4.3 ± 3.9 months and 2.4 ± 2.9 months in exposed *versus* unexposed, respectively; $p < 0.001$) In both anti-TNF α -exposed and unexposed infants, BCG vaccination was mostly administered before 6 months of age (64/88, 73%, and 728/780, 93% respectively). Among the 88 exposed infants who received BCG, 38 (43.2%) had been exposed throughout pregnancy (Table 4). The anti-TNF α was infliximab and adalimumab in 39 and 47 pregnant women respectively, the remaining 2 pregnant women received infliximab followed by adalimumab.

No case of disseminated BCG infection was reported during the first year amongst the 88 anti-TNF α -exposed children who received this live vaccine; the community acquired infection rate was similar when compared to non-exposed children vaccinated against BCG (60.2% versus 49.7%, $p = 0.07$). The time of initial BCG vaccine administration was similar for children exposed to anti-TNF α agents throughout pregnancy and those whose mothers

stopped anti-TNF α before 26 weeks gestation (mean $\pm$ SD 4.6 $\pm$ 4.2 months *versus* 3.7 $\pm$ 3.4 months, respectively; $p=0.299$). The same proportion of anti-TNF α exposed and non-exposed children received MMR vaccination (77.9% *versus* 79.1%, respectively; $P>0.05$). The first injection of the MMR vaccine was generally administered according to recommendations in both groups, around 1 year of age (mean $\pm$ SD 13.4 $\pm$ 3.3 months in exposed *versus* 13.2 $\pm$ 2.7 months for unexposed infants, $p=0.467$). Twelve exposed children were vaccinated against MMR before 9 months and three before 6 months (at 1, 2 and 4 months). No severe MMR infections were reported in any of these children.

3.2.Administration of inert vaccines

Vaccine coverage for recommended inert vaccines during the first 6 months of life (DTP, pertussis, HiB, pneumococcus) was similar and above 95% in each group (Table 3). HBV vaccine coverage was almost equal and up to 90% in both groups (90% in anti-TNF α exposed *versus* 88.8% in unexposed infants, $p=0.379$). Time of first injection for all those vaccines did not differ between anti-TNF α exposed and unexposed infants.

Meningococcus C vaccine was administered in the same proportion of anti-TNF α exposed and unexposed children (62.3% *versus* 61.2%, respectively; $p>0.05$). It was administered around the recommended age of one year in all children (mean $\pm$ SD, 13.8 $\pm$ 3.3 months *vs* 13.6 $\pm$ 3.2 months in exposed and unexposed).

4. DISCUSSION

The current cohort of 670 children born to mothers with IBD exposed to anti-TNF α during pregnancy is, to our knowledge, the largest reported to date. The cohort includes 88 (13.1%) infants vaccinated against tuberculosis and 522 (10.9%) against MMR, among which 38 (43.2%) and 241 (46.2%) respectively were exposed to anti-TNF agents in utero up to birth. After one year of follow up no cases of severe adverse events associated with any of the live vaccines had been identified.

Because infliximab clearance requires up to 12 months in children born to exposed mothers, Julsgaard et al.(9) recommended that live vaccines be avoided during the first year of life, unless drug clearance has been confirmed with blood tests. A correspondence by Seow supported Julsgaard et al.'s findings,(17) even if the accompanying editorial nuanced the clinical significance of a level of 0.03 mg/ mL observed in 1 infant at 12 months of age.(22) El-Matary argued against postponing live vaccines until after the first year of life as it may

have major repercussions, especially in countries where the vaccines for measles alone or measles, mumps, and rubella are recommended between 9 and 15 months of age.(23) Another point going against postponing vaccination is the pathophysiology of paediatric tuberculosis. The earlier the primary infection is, the higher the risk of tuberculosis disease is. Half of children infected during their first year evolve to a tuberculosis disease, with a proportion of 4 pulmonary presentations for 1 disseminated disease. This risk falls down to 25% within the second year of life.(24) Overall, children under 5 years old account for 80% of paediatric tuberculosis mortality.(25)

Moreover, in countries with access to biotherapies and a high tuberculosis incidence in children, such as India or China,(26) delaying BCG vaccination may induce avoidable tuberculosis infections, although difficult to quantify, since data are mostly published aggregated in age classes to harmonize with the risk classes in the WHO tuberculosis action plan. In high burden countries, estimation is challenging but mathematical models predict that around 175,000 children under 5 years old are infected each year in India for example.(27) In France, a mean of 130 children aged 0 to 4 years old have been infected by tuberculosis each year over the last decade, representing roughly 3% of total reported cases, like in the US, all non-fatal. However, annual reports show a worrying increase of cases with 180 new cases reported in France in 2017, unprecedented since at least 2002.(28) In the US, an incidence rate of 2.8 per 100,000 population in children <1 year old was estimated in 2017, far below India's one (42 per 100,000 population in the children ≤ 2 years old).(15, 29, 30) The level of risk between countries, and between socio-economic groups within countries, will have to be more precisely considered when issuing future recommendations.

Relying on plasma levels of anti-TNF α sounds like a safe alternative, but does not reflect clinical practice nor necessarily correlate with clinical event as complex factors determine the relationship between exposure to this drug and response.(31) It seems thus all the more relevant to issue recommendations based on clinical outcomes more than detectable levels of drugs.

TNF- α is crucial for granuloma formation and anti-tuberculous immunity, and the majority of cases of disseminated BCG have been reported in immunocompromised hosts. Nevertheless, in the case series reported by Rezai et al.,(32) 6 out of 15 cases (40%) of disseminated BCG infections after vaccination occurred in immunocompetent children. Therefore, even though the case of disseminated BCG reported by Cheent et al.(18) deserves our attention, a single case report does not support causality or justify adoption of binding recommendation of such a magnitude, especially in light of the aforementioned benefits and

risks. Our report on 88 children vaccinated with BCG after in utero exposure to anti-TNF α , and more importantly, with 38 children exposed up to birth, suggest this vaccination is reasonably safe, as did the much smaller cohort published by Bortlik et al.(33) We have no data here to suggest a different safety profile for live vaccines according to the use of a non-pegylated (infliximab) or pegylated (adalimumab) anti-TNF α , but clinicians may have a better perception of safety to vaccinate children born to mothers treated with the pegylated form as adalimumab clearance is significantly higher than for infliximab.(9)

We have shown that even though the first BCG vaccine injection was given later in children born to anti-TNF α exposed than unexposed mothers (mean: 4.3 months and 2.4 months, respectively), 73% of injections did not respect the current guidelines of delaying live vaccinations until the age of 6 months for anti-TNF α exposed children. It is not surprising, as healthy children are usually followed by their pediatrician or general physician rather than their mother's IBD specialist. Information on in utero exposure to anti-TNF α may have been not timely transmitted. It is of crucial to ensure the sharing of medical data between IBD specialists and other healthcare professionals, and individualized maternal counselling regarding risks and benefits of live vaccination, as tuberculosis incidence surged by 10% in France between 2015 and 2017, with a maximum of 24.3% increase in Paris area, partly explained by imported cases from migrants coming from endemic countries. The perceived low vaccination rate in our cohort reflects in fact that in France, BCG vaccination is no longer mandatory for children but is strongly recommended at birth in selected groups of children at increased risk of tuberculosis infection, such as those living in the Paris area and in some French overseas departments. We were not able to determine the location of children born to mothers exposed to anti-TNF α agents and vaccinated before 6 months of age. Our data nevertheless suggest that when exposure is known, physicians may take into account the interaction between anti-TNF α exposure and live vaccine safety during the first months of life, but that they do not refer to guidelines when planning the vaccination schedule of these children.

Completeness and accuracy in detecting the events of interest are major validation criteria for studies based on medico-administrative data. We used the date of vaccine purchase as a proxy for the vaccination date This approach was validated, with the SNDS database, in previously published large vaccine safety assessment studies.(19, 34, 35) Assessing the risk of

out-of-hospital events such as minor infections is a challenge, as their adjudication can be only performed using reimbursement information of anti-infectious drug dispensation. Consequently, we here focused on severe BCG complications, including both disseminated tuberculosis and specific locations, such as bony or ganglionic sites, because the codes used in our search strategy correspond to a specific or single diagnosis, with exhaustive information as their presence modify the patient journey's cost, thus hospital funding. General symptoms (fever, pain, fatigue), which are frequent reasons of consultation, can't be rigorously linked to the vaccines through codes, and are far less well provided as they are not "cost-modifiers".

Vaccination data were unavailable for nearly 16% (n=932) of children in the SNDS database. Among them, 131 (14%) of children were exposed in utero to anti-TNF α , with 82 (62%) treated during the last trimester. This might correspond to children vaccinated in mother-and-child care centers (Protection Maternelle et Infantile, PMI), which are public medical institutions for pre-natal and pediatric care up to 6 years of age.(36) As medical consultation and vaccinations are free of charge, and treatment provisions are part of a global budget for the PMI centers, no data on vaccines are collected in the health insurance database. It is thus likely that the number of children born to mothers exposed to anti-TNF α during pregnancy and vaccinated with BCG is higher than the 88 reported here. Nevertheless, as BCG complications are managed in hospital facilities and as tuberculosis is a disease whose declaration to the health authorities is mandatory in France, any BCG-related severe event would have been recorded in our database. A dedicated post-hoc search to explore this possibility yielded no diagnostic codes for BCG or MMR complications in any of these children for which data on vaccination were missing, strengthening the validity of our results. Our findings are similar to preliminary results from a recent French multicentric retrospective study that reported no adverse events following BCG vaccination in 33 children born to mothers exposed to anti-TNF α during pregnancy. Around half of these children (19/33, 57%) were vaccinated against BCG before 6 months of age.(37) Arguments in favor of the benefits of anti-TNF α throughout pregnancy are accumulating, making it likely that the proportion of children exposed to anti-TNF α in utero will continue to increase. This probability makes it all the more urgent to conduct large, prospective cohort studies to gather long term safety data on live vaccines in this population.

CONCLUSION

This study, to our knowledge, presents safety data on the largest cohort of children born to IBD mothers exposed to anti-TNF α during pregnancy published to date. In children receiving BCG vaccination before 6 months of life after in utero exposure, no safety signal was observed, especially disseminated BCG infection. Nevertheless, physicians do not follow the current guidelines for postponing the administration of live vaccines. Our results add valuable safety data for the debate, and suggest a need to improve dissemination of guidelines to increase adherence of the clinicians. These guidelines will have to consider the disquieting epidemiological context that may be observed in several European countries, such as France, at least partly because of the increase in migration from high prevalence countries.

Funding:

This study was supported by a grant from the French Ministry of Health (ANR-15-CE36-0006-01) and by the European Union - European Fund for Regional Development (FEDER) and the “Conseil Régional de Bourgogne Franche Comté” (LUU-AOI-2016).

Conflict of Interest

CM received lecture fees from MSD and Abbvie, invitations to congresses from MSD, Abbvie and Ferring. TD received lecture fees from AbbVie, invitations to congresses from Janssens, MB is an expert, and chairman of the committee for initial assessment on the risks and benefits of health products, at the French Medicines Agency (Agence Nationale de la Sécurité du Médicament et des Produits de Santé, ASNM). The remaining authors disclose no conflicts.

Authorship statement

ML designed the study, performed analyses, drafted manuscript. EB extracted, performed analyses, and critically revised the manuscript. MD critically revised the manuscript. CM critically revised the manuscript. AB critically revised the manuscript. TD critically revised the manuscript. CQ supervised data collection, and critically revised the manuscript. MB was the project initiator, designed the study, critically and extensively revised the manuscript. ML is the guarantor of the article.

Patient consent: All data used in this study only contained anonymous patient records.

REFERENCES

1. Stephansson O, Larsson H, Pedersen L, Kieler H, Granath F, Ludvigsson JF, et al. Crohn's disease is a risk factor for preterm birth. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010;8(6):509-15.
2. Boyd HA, Basit S, Harpoe MC, Wohlfahrt J, Jess T. Inflammatory Bowel Disease and Risk of Adverse Pregnancy Outcomes. *PLoS One*. 2015;10(6):e0129567.
3. Shand AW, Chen JS, Selby W, Solomon M, Roberts CL. Inflammatory bowel disease in pregnancy: a population-based study of prevalence and pregnancy outcomes. *BJOG*. 2016;123(11):1862-70.
4. Kammerlander H, Nielsen J, Kjeldsen J, Knudsen T, Friedman S, Norgard B. The Effect of Disease Activity on Birth Outcomes in a Nationwide Cohort of Women with Moderate to Severe Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2017;23(6):1011-8.
5. Malek A, Sager R, Kuhn P, Nicolaidis KH, Schneider H. Evolution of maternofetal transport of immunoglobulins during human pregnancy. *Am J Reprod Immunol*. 1996;36(5):248-55.
6. Palmeira P, Quinello C, Silveira-Lessa AL, Zago CA, Carneiro-Sampaio M. IgG placental transfer in healthy and pathological pregnancies. *Clin Dev Immunol*. 2012;2012:985646.
7. Seow CH, Leung Y, Vande Casteele N, Ehteshami Afshar E, Tanyingoh D, Bindra G, et al. The effects of pregnancy on the pharmacokinetics of infliximab and adalimumab in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;45(10):1329-38.
8. Mahadevan U, Wolf DC, Dubinsky M, Cortot A, Lee SD, Siegel CA, et al. Placental transfer of anti-tumor necrosis factor agents in pregnant patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11(3):286-92; quiz e24.
9. Julsgaard M, Christensen LA, Gibson PR, Gearry RB, Fallingborg J, Hvas CL, et al. Concentrations of Adalimumab and Infliximab in Mothers and Newborns, and Effects on Infection. *Gastroenterology*. 2016;151(1):110-9.
10. de Lima A, Zelinkova Z, van der Ent C, Steegers EA, van der Woude CJ. Tailored anti-TNF therapy during pregnancy in patients with IBD: maternal and fetal safety. *Gut*. 2016;65(8):1261-8.
11. Luu M, Benzenine E, Doret M, Michiels C, Barkun A, Degand T, et al. Continuous Anti-TNFalpha Use Throughout Pregnancy: Possible Complications For the Mother But Not for the Fetus. A Retrospective Cohort on the French National Health Insurance Database (EVASION). *Am J Gastroenterol*. 2018;113(11):1669-77.
12. World Health Organization. recommendations for routine immunization for children. [Available from: http://www.who.int/immunization/policy/immunization_tables/en/].
13. Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT). Exposition maternelle aux antiTNF-alpha [Available from: https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=429].
14. Ministère des solidarités et de la santé. Calendrier vaccinal 2019 [Available from: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/calendrier_vaccinal_mars_2019.pdf].
15. van der Woude CJ, Ardizzone S, Bengtson MB, Fiorino G, Fraser G, Katsanos K, et al. The second European evidenced-based consensus on reproduction and pregnancy in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2015;9(2):107-24.

16. Nguyen GC, Seow CH, Maxwell C, Huang V, Leung Y, Jones J, et al. The Toronto Consensus Statements for the Management of Inflammatory Bowel Disease in Pregnancy. *Gastroenterology*. 2016;150(3):734-57 e1.
17. Seow CH, Nguyen GC. "Just in Time": When Is It Safe to Administer Live Vaccines to Infants Exposed to Anti-Tumor Necrosis Factor Agents In Utero? *Gastroenterology*. 2016;151(6):1249-50.
18. Cheent K, Nolan J, Shariq S, Kiho L, Pal A, Arnold J. Case Report: Fatal case of disseminated BCG infection in an infant born to a mother taking infliximab for Crohn's disease. *J Crohns Colitis*. 2010;4(5):603-5.
19. Hanf M, Quantin C, Farrington P, Benzenine E, Hocine NM, Velten M, et al. Validation of the French national health insurance information system as a tool in vaccine safety assessment: application to febrile convulsions after pediatric measles/mumps/rubella immunization. *Vaccine*. 2013;31(49):5856-62.
20. Kirchgessner J, Beaugerie L, Carrat F, Andersen NN, Jess T, Schwarzingner M, et al. Increased risk of acute arterial events in young patients and severely active IBD: a nationwide French cohort study. *Gut*. 2018;67(7):1261-8.
21. Basson M, Mezzarobba M, Weill A, Ricordeau P, Allemand H, Alla F, et al. Severe intestinal malabsorption associated with olmesartan: a French nationwide observational cohort study. *Gut*. 2016;65(10):1664-9.
22. Kathalia P, Kane S, Mahadevan U. Detectable Drug Levels in Infants Exposed to Biologics: So What? *Gastroenterology*. 2016;151(1):25-6.
23. El-Matary W. Risk of Attenuated Live Vaccines-Induced Infections in Infants of Mothers Receiving Anti-Tumor Necrosis Factor Agents for Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*. 2016;151(6):1250.
24. Newton SM, Brent AJ, Anderson S, Whittaker E, Kampmann B. Paediatric tuberculosis. *Lancet Infect Dis*. 2008;8(8):498-510.
25. Dodd PJ, Yuen CM, Sismanidis C, Seddon JA, Jenkins HE. The global burden of tuberculosis mortality in children: a mathematical modelling study. *Lancet Glob Health*. 2017;5(9):e898-e906.
26. World Health Organization. Global tuberculosis report 2017; Available from: <http://apps.who.int/iris/handle/10665/259366>. 2017.
27. Dodd PJ, Gardiner E, Coghlan R, Seddon JA. Burden of childhood tuberculosis in 22 high-burden countries: a mathematical modelling study. *Lancet Glob Health*. 2014;2(8):e453-9.
28. Santé Publique France. Epidemiology of tuberculosis in France, 2017 data [Available from: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/tuberculose/donnees/#tabs>].
29. Centers for Disease Control and Prevention. Tuberculosis – United States 2018.
30. World Health Organization. Global Health Observatory data - Tuberculosis. 2017.
31. Adedokun OJ, Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, Xu Z, Marano CW, et al. Association between serum concentration of infliximab and efficacy in adult patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2014;147(6):1296-307.e5.

32. Rezai MS, Khotaei G, Mamishi S, Kheirkhah M, Parvaneh N. Disseminated Bacillus Calmette-Guerin infection after BCG vaccination. *J Trop Pediatr*. 2008;54(6):413-6.
33. Bortlik M, Duricova D, Machkova N, Kozeluhova J, Kohout P, Hrdlicka L, et al. Impact of anti-tumor necrosis factor alpha antibodies administered to pregnant women with inflammatory bowel disease on long-term outcome of exposed children. *Inflamm Bowel Dis*. 2014;20(3):495-501.
34. Miranda S, Chaignot C, Collin C, Dray-Spira R, Weill A, Zureik M. Human papillomavirus vaccination and risk of autoimmune diseases: A large cohort study of over 2million young girls in France. *Vaccine*. 2017;35(36):4761-8.
35. Hequet D, Pouget N, Estevez JP, Robain M, Rouzier R. Age impact on human papillomavirus vaccination in France in 2014: A study from the National Health Insurance Database. *Bull Cancer*. 2015;102(11):892-7.
36. Guthmann J-P FL, Desplanques L, Lévy-Bruhl D. Couverture vaccinale BCG chez les enfants nés après la suspension de l'obligation vaccinale et suivis dans les PMI de France : enquête nationale 2009. *Arch Pédiatrie*. 2010;Sep 1;17(9):1281-7. .
37. Bendaoud S NS, Gornet J., Pariente B, Beaugier L, Peyrin-Biroulet L, et al. Allaitement et vaccination par vaccins vivants chez des nouveau-nés exposés in-utero aux anti-TNF α : étude nationale multicentrique. JFHOD 2018 - CO113 [Internet]. Available from: https://www.jfhod.com/sites/www.jfhod.com/files/medias/jfhod_2018/documents/livrereseume-jfhod2018_bd_vf.pdf.

Table 1. Comparison of the characteristics of the pregnancies exposed to anti-TNF α and those not exposed to anti-TNF α (n=4741)

	Exposed to anti-TNF α during pregnancy (N=670)	Not exposed to anti-TNF α during pregnancy (N=4071)	p-value ^a
Mother's characteristics			
Age at pregnancy (years)	29.5 (4.4)	31.0 (4.8)	<0.001
Crohn's disease	603 (90.0)	2571 (63.2)	<0.001
Pregnancy characteristics			
Gestational age at birth (weeks)			0.019
<2	1 (0.2)	0 (0.0)	
26-36	118 (17.6)	634 (15.6)	
>37	551 (82.2)	3437 (84.4)	
Pregnancy rank			0.55
1	514 (76.7)	2965 (72.8)	
2	141 (21.0)	995 (24.4)	
3+	15 (2.3)	111 (2.8)	
Treatments during pregnancy			
anti-TNF α			
infliximab	356 (51.9)		
adalimumab	317 (46.1)		
certolizumab pegol	5 (0.8)		
golimumab	1 (0.2)		
Time of last exposure to Anti-TNF α (weeks)			
<12	84 (12.5)	-	
≥ 12 and <26	174 (26.0)	-	
≥ 26	412 (61.5)	-	
whole pregnancy [#]	315 (47.0)	-	
Thiopurins	107 (16.0)	639 (15.7)	0.86
Steroids	214 (19.3)	456 (12.6)	<0.001

Results are expressed as mean (SD) or number (%).

WD=weeks of development. [#]Last dose within the last 4 weeks of pregnancy. Total sums may not attain 100% due to rounding. ^aCalculated with chi-square test

Table 2. Infectious outcomes in children vaccinated (N=4,741) during the first year of life

	Exposed to anti-TNF α during pregnancy (N=670)	Not exposed to anti-TNF α during pregnancy (N=4071)	p-value ^a
Infections requiring hospitalization	61 (9.1)	384 (9.4)	0.83
General	25 (3.7)	131 (3.2)	0.48
Digestive and hepatic	18 (2.7)	84 (2.1)	0.31
Neurologic	-	11 (0.3)	0.38
Skin	2 (0.3)	20 (0.5)	0.76
Respiratory tract	36 (5.4)	188 (4.6)	0.37
Ear-Nose-Throat	2 (<0.1)	22 (0.5)	0.19
Perinatal	20 (3.0)	138 (3.4)	0.64
genito-urinary	8 (1.2)	52 (1.3)	1.00
parasitry	-	2 (0.1)	1.00
Communaury infections	340 (50.8)	2165 (53.2)	0.24

Results are expressed as number (%).

^a Calculated with chi-square test or Fisher exact test

Table 3. Vaccine coverage in children during their first year of life (n=4,741)

	Exposed to anti-TNF α during pregnancy (N=670)	Non exposed to anti-TNF α during pregnancy (N=4071)	p-value ^a
Vaccinations			
BCG	88 (13.1)	780 (19.2)	<0.001
HBV	603 (90.0)	3613 (88.8)	NS
HiB	645 (96.3)	3922 (96.3)	NS
MMR	522 (77.9)	3221 (79.1)	NS
Meningo C	420 (62.3)	2490 (61.2)	NS
DTP	649 (96.9)	3954 (97.1)	NS
Pertussis	649 (96.9)	3949 (97.0)	NS
Pneumococcus	648 (96.7)	3893 (96.7)	NS

Results are expressed as number (%).

BCG, Bacillus Calmette-Guerin (tuberculosis); DTP, diphtheria-tetanus-poliomyelitis; HiB, Haemophilus Influenzae B; HBV, Hepatitis Virus B; pneumo, pneumococcus; meningo C, meningococcus C; MMR, measles-mumps-rubella; NS, non-significant.

^a Calculated with chi-square test.

Table 4. Time of last exposure (number of weeks before delivery) to anti-TNF α in utero in children vaccinated against BCG (n=88)

	exposed children vaccinated against BCG (n=88)	exposed children vaccinated against BCG before 6 months of age (n=64)
>12 weeks before delivery	44 (50.0)	35 (54.7)
Between 3 and 2 months before delivery	3 (3.4)	2 (3.1)
<i>12th to 11th week</i>	3 (3.4)	2 (3.1)
<i>11th to 10th week</i>	-	-
<i>10th to 9th week</i>	-	-
<i>9th to 8th week</i>	-	-
Between 2 and last month before delivery	1 (1.1)	1 (1.6)
<i>8th to 7th week</i>	-	-
<i>7th to 6th week</i>	-	-
<i>6th to 5th week</i>	1 (1.1)	1 (1.6)
<i>5th to 4th week</i>	-	-
within last month before delivery	40 (45.5)	26 (40.6)
<i>4th to 3rd week</i>	-	-
<i>3rd to 2nd week</i>	1 (1.1)	1 (1.6)
<i>2nd to last week</i>	1 (1.1)	-
<i>within last week</i>	-	-
<i>exposed at delivery</i>	38 (43.2)	25 (39.1)

Results are expressed as number (%).

Figure 1. flow chart

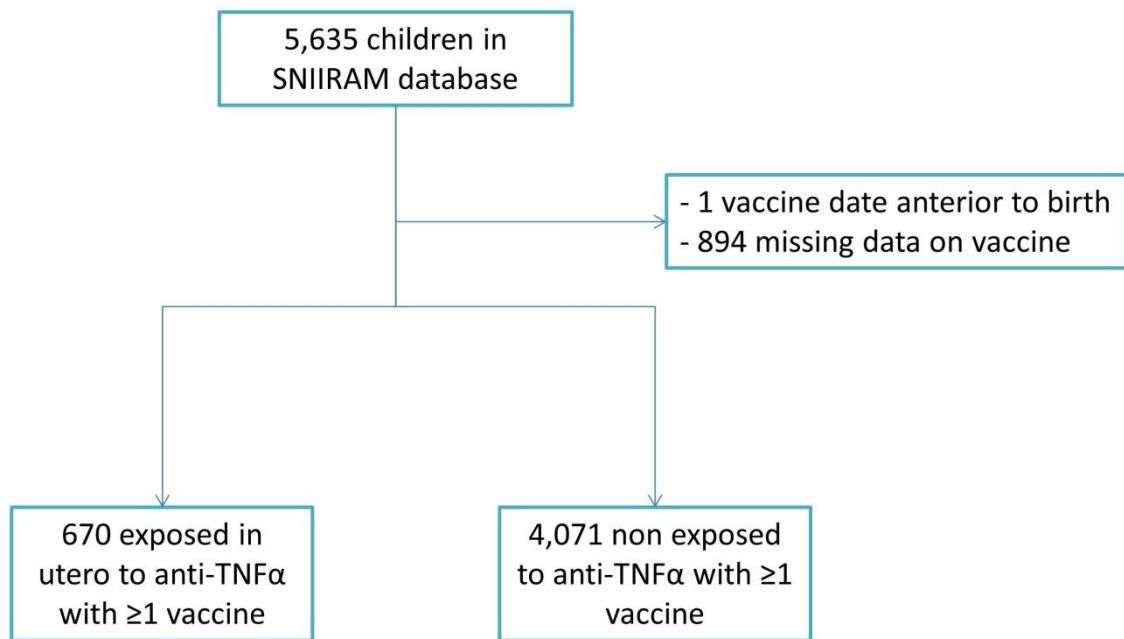
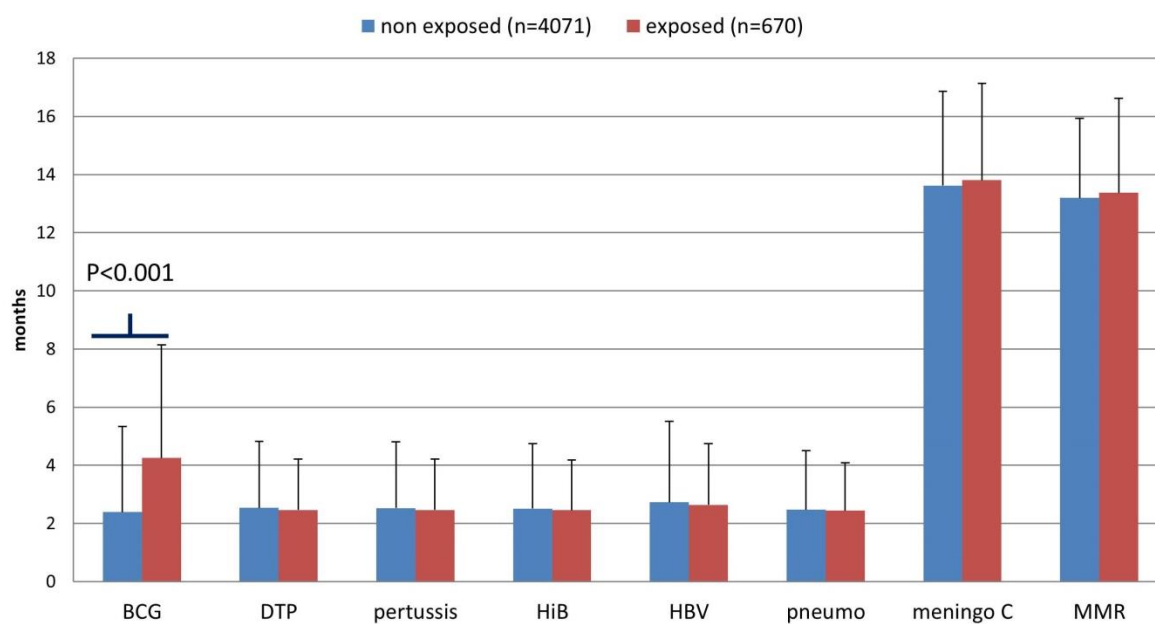


Figure 2. Time of first injection (mean $\pm$ SD) for recommended vaccines.



BCG, Bacillus Calmette-Guerin (tuberculosis); DTP, diphtheria-tetanus-poliomyelitis; HiB, Haemophilus Influenzae B; HBV, Hepatitis Virus B; pneumo, pneumococcus; meningo C, meningococcus C; MMR, measles-mumps-rubella.

6. Discussion des principaux résultats

6.1. Forces de la thèse

L'évaluation du médicament dans les populations particulières a longtemps été négligé, mais a fait l'objet de nombreuses mesures correctrices jusqu'à aujourd'hui pour augmenter leurs inclusions dans les essais cliniques d'une part, et pour améliorer l'évaluation du médicament par d'autres méthodes que l'essai clinique randomisé habituel. Parmi les récents progrès, l'utilisation des données de vie réelle comme substrat de l'évaluation a permis l'émergence des essais pragmatiques et à la pharmaco-épidémiologie de conduire des études dans ces populations particulières, et d'améliorer la sécurité d'utilisation avec des méthodologies dédiées. La constitution des bases médico-administratives a permis enfin d'utiliser des données exhaustives populationnelles avec un suivi à long terme.

Le premier travail de cette thèse concerne l'évaluation de la sécurité des anti-TNF α chez la femme enceinte atteinte de MICI, et de son enfant à partir des données du SNDS. La cohorte EVASION est à notre connaissance la plus grande cohorte observationnelle publiée de femmes enceintes atteintes de MICI, et la première à démontrer en vie réelle l'intérêt de poursuivre les anti-TNF α tout au long de la grossesse lorsque l'indication se pose. L'étude se déroulant sur la population française entière, sans échantillonnage, la validité externe de l'étude peut difficilement être remise en question. Nous pouvons considérer que ce travail a apporté de nouvelles informations de sécurité et d'utilisation dans cette population pour de nouvelles recommandations, en particulier sur l'intérêt de la poursuite des anti-TNF α durant toute la grossesse(149, 150). Il pourrait également être intéressant de monter un essai *in silico* pour vérifier la concordance des résultats de nos 2 études. Plusieurs modélisations pharmacocinétiques existent déjà et pourraient servir de point de départ du modèle(151, 152).

Dans le second travail, nous avons décrit les pratiques de vaccination durant la première année chez les enfants issus de la cohorte EVASION et exposés aux anti-TNF α *in utero*. Nos résultats ont une double portée. Premièrement, ils renforcent la position qui affirme que la décision de vacciner contre le BCG précocement chez ces enfants exposés *in utero*, lorsque

c'est indiqué) doit se baser sur une évaluation individuelle du rapport bénéfice-risque plutôt que sur une recommandation fondée sur 1 cas rapporté(153). Deuxièmement, ils apportent un éclairage sur les pratiques vaccinales en France dans cette population, en décalage par rapport aux recommandations actuelles(154). Au vu des résultats, il peut être judicieux de réfléchir à des interventions ciblées pour améliorer l'adhésion à ces recommandations, afin d'assurer la sécurité du patient.

Dans les études longitudinales où le suivi du patient est un enjeu majeur, les bases de données médico administratives représentent une source de données exceptionnelle de par leur capacité à capturer et tracer le parcours du patient. Cela permet d'éviter les perdus de vue, ou d'en limiter le nombre. Cependant, si les bases de données médico administratives permettent de tracer ce parcours, elle n'en assure pas l'exhaustivité. Dans notre étude, nous pouvons sans doute avancer que ce suivi est quasi-exhaustif, puisque les MICI font partie des ALD. On peut donc supposer que le parcours de soins des patientes ne sera pas impacté par des contraintes économiques. Le SNDS représente donc l'outil idéal pour la réalisation des études longitudinales pour lesquelles il existe un marqueur de suivi bien codifié ou une prise en charge uniquement hospitalière. A terme, le SNDS va s'enrichir des données de la caisse des retraites, des données des établissements médico-sociaux, et des données de mortalité provenant de l'INSERM. Il sera alors possible de croiser les données des différentes bases pour d'une part vérifier l'exhaustivité du parcours, et d'autre part pour évaluer le médicament à travers des essais pragmatiques ou des études de cohorte en prenant en compte les nouvelles données apportées par ces croisements de bases.

6.2. Limites de la thèse

Ces études présentent néanmoins des limites. Premièrement, ce sont des études observationnelles. Il faut donc prendre en compte la possibilité de biais dans l'interprétation des résultats, de la causalité, du fait de l'absence des critères classiques de qualité et robustesse d'une étude, comme la randomisation. Néanmoins, l'objectif principal de nos études n'était pas d'évaluer l'efficacité du médicament, mais sa sécurité d'utilisation, en condition de vie réelle.

Le SNDS est un système jeune dont l'architecture et la structuration ne cessent d'évoluer. Au moment de la constitution de notre cohorte sur la période 2011-2014, le chaînage entre la mère et l'enfant était en cours d'implémentation fin 2012, et n'a été exhaustif que fin 2013. Sur les 11 275 grossesses incluses dans EVASION, seule la moitié des enfants étaient chaînés ($n=5\,635$, 49.9%). Si l'effectif nous a permis d'avoir une puissance suffisante pour évaluer le risque infectieux lié aux antiTNF α dans cette population pédiatrique, il peut être hasardeux d'affirmer que notre échantillon d'enfants analysé est représentatif de notre cohorte. De plus, certaines variables comme les malformations n'ont pu être étudiées faute de puissance suffisante. Une nouvelle analyse à la suite de l'ajout des années subséquentes permettra peut-être d'étudier ces critères a posteriori.

Lorsque le cas se présente, il est parfois nécessaire d'utiliser un « proxy » pour capturer la caractéristique ou l'événement voulu. Dans nos travaux, nous avons utilisé un score prédictif d'hospitalisation pour pouvoir évaluer la gravité de la maladie. Ce score a été validé sur un échantillon de la base de données américaine des données de santé. L'utilisation de ces proxys introduit un risque de biais de classement et d'appréciation de l'exposition réelle. L'une des limites connues dans le SNDS, dont les données ambulatoires sont basées sur le remboursement, est la capture des événements ambulatoires à partir de la date de dispensation en officine. Il est dès lors indispensable d'évaluer la fiabilité de cette approche par des études de validation, car il s'agit d'une hypothèse forte qui peut biaiser l'interprétation des résultats. Cette validation a été réalisée pour les vaccins, assurant ainsi la qualité des données utilisées dans notre second travail. Cependant, pour les prescriptions ambulatoires des traitements concomitants, comme les corticoïdes ou les thiopurines dans les MICI par exemple, il n'y a actuellement pas de travaux validant cette approche. Dans l'objectif de pérenniser la cohorte EVASION, il serait intéressant de valider des proxys de ces traitements pour améliorer la qualité des futures études. Une étude de validation avec retour au dossier pour vérifier la concordance entre les données du dossier médical et les proxys est à envisager, et si positive, renforcerait nos résultats.

Actuellement, la place de la modélisation dans l'évaluation du médicament reste encore principalement limitée à la recherche de dose et des considérations PK (155). Mais la place accordée aux essais in silico via le « 21st Century Cures Act » dans l'évaluation du médicament laisse présager une utilisation croissante pour confirmer les résultats des essais cliniques, voir les remplacer en partie. Afin de ne pas refaire les mêmes erreurs

d'extrapolation des résultats des essais cliniques, il est nécessaire de développer des modèles mathématiques et statistiques adaptés aux populations particulières. Par exemple, très peu de données existent sur l'interaction PK/PD de placenta dans l'évaluation de la sécurité du médicament chez la femme enceinte et l'exposition du fœtus(156). Or le placenta n'est pas une membrane poreuse, il possède une activité de métabolisme du médicament, et des protéines d'efflux(157).

Le SNDS étant un système conçu à partir des données de remboursement, la plupart des données d'examen cliniques et biologiques sont manquantes ou insuffisamment renseignées pour pouvoir être exploitées. Certaines d'entre elles ont pourtant un intérêt majeur. Dans notre cohorte, Seules 7% des patientes des patientes avaient leurs données renseignées sur leur statut tabagique. Or il est prouvé que le tabac dans la maladie de Crohn est un facteur de mauvais pronostic. Cette donnée manquante limite l'interprétation de nos résultats. Cela soulève la question d'une meilleure information des bases de données par les médecins prescripteurs eux-mêmes. À titre d'exemple, dans des pays anglo-saxons tels que le Royaume-Uni ou même le Canada, le médecin prescripteur doit donner un motif de consultation précis afin d'obtenir le remboursement par l'Assurance maladie, ce qui permet de collecter des informations au-delà du tarif de remboursement. En Suède, les données de l'Assurance maladie peuvent être directement liées aux données des cohortes observationnelles, augmentant ainsi la finesse de l'analyse. Il semble nécessaire pour la communauté médicale de comprendre que l'implémentation des données dans ces bases a un intérêt de recherche et donc par conséquent dans leur pratique clinique à moyen et long terme. L'enrichissement du SNDS avec les autres bases non médico-sociales, permettra peut-être d'améliorer de limiter les données manquantes en recoupant les sources.

Enfin, nos études ont été réalisées au niveau national, et même s'il s'agit de la plus grosse cohorte observationnelle sur le sujet, son extrapolation aux Etats Unis par exemple peut être discutée. Un croisement des données avec une autre base nationale européenne ou américaine permettrait d'améliorer la validité externe des résultats, et ainsi apporter des éléments de meilleure qualité dans l'évaluation de la sécurité des antiTNF α .

7. Conclusion générale et perspectives

L'évaluation de la sécurité du médicament dans les populations particulières représente encore un défi, à l'ère où l'essai clinique randomisé reste le gold standard. Des limites soulevées, éthiques ou de faisabilité, sont nées certaines alternatives, rendues possibles par l'amélioration de l'outil informatique, et par l'accès à des bases de données de plus en plus grandes et exhaustives.

Dans le cadre de cette thèse nous avons conduit deux travaux dont les résultats appuient l'intérêt de ces méthodes alternatives à la fois dans l'évaluation de la sécurité du médicament, et dans l'amélioration des recommandations cliniques pratiques. Les résultats de la cohorte EVASION ont permis d'établir une première évaluation des anti-TNF α chez les femmes enceintes atteintes de MICI, grâce à la qualité et l'exhaustivité de la base du SNDS. Lorsque cela est indiqué, il est préférable de traiter la femme enceinte durant toute la grossesse par anti-TNF α , en la rassurant sur l'absence de risque infectieux chez son enfant durant la première année de vie.

Dans un deuxième temps, nous avons sur le même mode que l'étude EVASION évalué la sécurité de des vaccins recommandés pendant leur première année de vie chez les enfants exposés in utero aux antiTNF α .

Sur cette question où les recommandations actuelles se basent sur un seul cas fatal de tuberculose disséminée publié, nos résultats ne montrent pas de signal de sécurité sur 88 patients vaccinés précocement contre le BCG. Ces nouvelles données permettent de débattre d'une recommandation émise « par principe de précaution » et d'observer l'utilisation en vie réelle, qui montre le non-respect des recommandations actuelles.

Les méthodes alternatives, telles que les bases de données populationnelles ou la modélisation mathématique sont autant d'outils qui peuvent pallier les problèmes liés au manque de puissance rencontré dans ces populations particulières. Elles apportent des informations de plus en plus robustes au fil du développement des banques de données de modèles in silico, et de l'amélioration de la qualité et l'exhaustivité des bases populationnelles(158). Cependant elles ne peuvent pas actuellement se substituer à l'essai clinique lorsque ce dernier est possible, mais le complètent en étudiant des objectifs autres que l'efficacité ou la sécurité du

médicament. C'est le recoupement de ces méthodes et des sources qui permet d'évaluer le plus précisément le rapport bénéfice-risque du médicament dans ces populations.

En conclusion, nos travaux ont démontré l'intérêt d'utiliser les méthodes alternatives dans l'évaluation de la sécurité du médicament dans les populations particulières. En situation d'évaluation en vie réelle, l'utilisation du SNDS a permis d'établir une première évaluation de la sécurité d'utilisation des anti-TNF α chez les femmes enceintes atteintes de MICI, d'apporter des informations plus robustes pour les recommandations futures(149), alors qu'en cardiologie où nous avons décrit dans la première partie de la thèse l'impact plus important pour la femme et les sujets âgés, plus de 40% des recommandations viennent d'opinions d'experts(159, 160).

Dans le but de poursuivre l'évaluation de ces femmes enceintes atteintes des MICI, un enrichissement de la cohorte EVASION est nécessaire pour prendre en compte l'évolution de l'arsenal thérapeutique (védoлизumab, ustekinumab, anti-JAK2...) dans les MICI et les événements rares encore non détectables par manque de puissance. Il est prévu de demander les autorisations auprès de la CNAM pour les années 2015 à 2018 afin de renouveler périodiquement cette évaluation de la sécurité des anti-TNF α pendant la grossesse. Cette analyse périodique permettra d'obtenir des données de sécurité actualisées avec un délai de réalisation beaucoup plus court qu'un essai clinique. Pour compléter, nous avons également prévu d'étendre cette évaluation aux autres maladies inflammatoires chroniques traitées avec ces molécules. L'objectif est d'apporter des données de meilleure qualité, actualisable à souhait, afin d'améliorer leur sécurité des populations exposées au médicament et où l'évaluation est insuffisante.

La définition des populations particulières est dynamique, et dépend de plusieurs facteurs. Les « minorités ethniques » ou les sujets âgés sont un exemple de populations dont la définition changera probablement au décours des mouvements démographiques à venir (brassage ethnique aux USA, vieillissement de la population). L'arrivée rapide de la pharmacogénétique, et probablement des données de séquençage génétique, risque également d'introduire un nouveau niveau de complexité dans la définition de « population particulière »(161). Le terme de population particulière risque de s'appliquer aux patients porteurs de gènes dont la prévalence est considérée comme faible dans la population générale. Enfin, les travaux actuels sur l'intelligence artificielle dans la détection et la validation de

d'événements indésirables déclarés ou à partir des bases de données, permettra probablement d'accélérer l'évaluation du médicament dans ces populations, sous réserve de la fiabilité des informations (162, 163).

REFERENCES

1. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration (FDA). Development & Approval Process | Drugs [updated Content current as of: 06/13/2018. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/development-approval-process-drugs>.
2. European Patients Academy. Special populations in clinical studies.
3. The European Medicines Agency. Clinical efficacy and safety: clinical pharmacology and pharmacokinetics.
4. Central Intelligence Agency. the World Factbook [Available from: <https://www.cia.gov/library/publications/the-world-factbook/>].
5. Institut national de la statistique et des études économiques. Évolution de la population - Bilan démographique 2018. 2019.
6. Coakley M, Fadiran EO, Parrish LJ, Griffith RA, Weiss E, Carter C. Dialogues on diversifying clinical trials: successful strategies for engaging women and minorities in clinical trials. J Womens Health (Larchmt). 2012;21(7):713-6.
7. Geller SE, Koch A, Pellettieri B, Carnes M. Inclusion, analysis, and reporting of sex and race/ethnicity in clinical trials: have we made progress? J Womens Health (Larchmt). 2011;20(3):315-20.
8. Alexander KP, Chen AY, Newby LK, Schwartz JB, Redberg RF, Hochman JS, et al. Sex differences in major bleeding with glycoprotein IIb/IIIa inhibitors: results from the CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA guidelines) initiative. Circulation. 2006;114(13):1380-7.
9. Mosca L, Barrett-Connor E, Wenger NK. Sex/gender differences in cardiovascular disease prevention: what a difference a decade makes. Circulation. 2011;124(19):2145-54.
10. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration (FDA). Clinical Discussion of specific populations 2012 [Available from: <https://www.fda.gov/media/84964/download>].
11. Franks ME, Macpherson GR, Figg WD. Thalidomide. Lancet. 2004;363(9423):1802-11.
12. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration (FDA). General Considerations for the Clinical Evaluation of Drugs in Infants and Children 1977 [Available from: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/general-considerations-clinical-evaluation-drugs-infants-and-children>].
13. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration (FDA). Study and Evaluation of Gender Differences in the Clinical Evaluation of Drugs 1993 [Available from: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/study-and-evaluation-gender-differences-clinical-evaluation-drugs>].

14. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration (FDA). Enhancing the Diversity of Clinical Trial Populations — Eligibility Criteria, Enrollment Practices, and Trial Designs Guidance for Industry. 2019.
15. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration (FDA). Pediatric Research Equity Act (PREA) 2003 [Available from: <https://www.fda.gov/drugs/development-resources/pediatric-research-equity-act-prea>.
16. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration (FDA). Investigational New Drug Applications and New Drug Applications [Available from: <https://www.fda.gov/science-research/clinical-trials-and-human-subject-protection/investigational-new-drug-applications-and-new-drug-applications-981995>.
17. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration (FDA). Clinical Hold for products intended for life threatening conditions [Available from: <https://www.fda.gov/science-research/clinical-trials-and-human-subject-protection/clinical-hold-products-intended-life-threatening-conditions>.
18. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration (FDA). Drug Trials Snapshots 2018 [Available from: <https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/drug-trials-snapshots>.
19. Colby SL OJ. Projections of the size and composition of the U.S. population: 2014 to 2060: Current Population Reports. . Washington, DC, US Census Bureau, 2014;pp:1–13. 2014.
20. Institut national de la statistique et des études économiques. Projections de population à l’horizon 2070 2016 [Available from: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/2496228>.
21. Magnus MC, Wilcox AJ, Morken NH, Weinberg CR, Haberg SE. Role of maternal age and pregnancy history in risk of miscarriage: prospective register based study. *Bmj*. 2019;364:l869.
22. Desplanches T, Bouit C, Cottenet J, Szczepanski E, Quantin C, Fauque P, et al. Combined effects of increasing maternal age and nulliparity on hypertensive disorders of pregnancy and small for gestational age. *Pregnancy Hypertens*. 2019;18:112-6.
23. Soldin OP, Chung SH, Mattison DR. Sex differences in drug disposition. *J Biomed Biotechnol*. 2011;2011:187103.
24. Soldin OP, Mattison DR. Sex differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Clin Pharmacokinet*. 2009;48(3):143-57.
25. Bigos KL, Pollock BG, Stankevich BA, Bies RR. Sex differences in the pharmacokinetics and pharmacodynamics of antidepressants: an updated review. *Gend Med*. 2009;6(4):522-43.
26. Brooks CE, Clayton JA. Sex/gender influences on the nervous system: Basic steps toward clinical progress. *J Neurosci Res*. 2017;95(1-2):14-6.
27. Nichols M, Townsend N, Scarborough P, Rayner M. Cardiovascular disease in Europe 2014: epidemiological update. *Eur Heart J*. 2014;35(42):2950-9.
28. Tamargo J, Rosano G, Walther T, Duarte J, Niessner A, Kaski JC, et al. Gender differences in the effects of cardiovascular drugs. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2017;3(3):163-82.

29. Cavallari LH, Helgason CM, Brace LD, Viana MA, Nutescu EA. Sex difference in the antiplatelet effect of aspirin in patients with stroke. *Ann Pharmacother*. 2006;40(5):812-7.
30. Spranger M, Aspey BS, Harrison MJ. Sex difference in antithrombotic effect of aspirin. *Stroke*. 1989;20(1):34-7.
31. Yu Y, Chen J, Li D, Wang L, Wang W, Liu H. Systematic Analysis of Adverse Event Reports for Sex Differences in Adverse Drug Events. *Sci Rep*. 2016;6:24955.
32. Zopf Y, Rabe C, Neubert A, Gassmann KG, Rascher W, Hahn EG, et al. Women encounter ADRs more often than do men. *Eur J Clin Pharmacol*. 2008;64(10):999-1004.
33. Zelinkova Z, Bultman E, Vogelaar L, Bouziane C, Kuipers EJ, van der Woude CJ. Sex-dimorphic adverse drug reactions to immune suppressive agents in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2012;18(47):6967-73.
34. Rodenburg EM, Stricker BH, Visser LE. Sex-related differences in hospital admissions attributed to adverse drug reactions in the Netherlands. *Br J Clin Pharmacol*. 2011;71(1):95-104.
35. Yang Y, Carlin AS, Faustino PJ, Motta MI, Hamad ML, He R, et al. Participation of women in clinical trials for new drugs approved by the food and drug administration in 2000-2002. *J Womens Health (Larchmt)*. 2009;18(3):303-10.
36. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration (FDA). Global participation in clinical trials 2015-2016 2017 [Available from: <https://www.fda.gov/media/106725/download>].
37. Scott PE, Unger EF, Jenkins MR, Southworth MR, McDowell TY, Geller RJ, et al. Participation of Women in Clinical Trials Supporting FDA Approval of Cardiovascular Drugs. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(18):1960-9.
38. Labots G, Jones A, de Visser SJ, Rissmann R, Burggraaf J. Gender differences in clinical registration trials: is there a real problem? *Br J Clin Pharmacol*. 2018;84(4):700-7.
39. Djuricic S, Rath A, Gaber S, Garattini S, Bertele V, Ngwabyt SN, et al. Barriers to the conduct of randomised clinical trials within all disease areas. *Trials*. 2017;18(1):360.
40. Anderson GD. Sex and racial differences in pharmacological response: where is the evidence? Pharmacogenetics, pharmacokinetics, and pharmacodynamics. *J Womens Health (Larchmt)*. 2005;14(1):19-29.
41. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration (FDA). Drug safety communications - Risk of next-morning impairment after use of insomnia drugs; FDA requires lower recommended doses for certain drugs containing zolpidem (Ambien, Ambien CR, Edluar, and Zolpimist) 2013 [Available from: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/questions-and-answers-risk-next-morning-impairment-after-use-insomnia-drugs-fda-requires-lower>].
42. U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health (NIH). Consideration of Sex as a Biological Variable in NIH-funded Research (NOT-OD-15-102). 2015.
43. Shields KE, Lyerly AD. Exclusion of pregnant women from industry-sponsored clinical trials. *Obstet Gynecol*. 2013;122(5):1077-81.

44. Andrade SE, Raebel MA, Brown J, Lane K, Livingston J, Boudreau D, et al. Outpatient use of cardiovascular drugs during pregnancy. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2008;17(3):240-7.
45. Hanley GE, Mintzes B. Patterns of psychotropic medicine use in pregnancy in the United States from 2006 to 2011 among women with private insurance. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2014;14:242.
46. Andrade SE, Raebel MA, Brown J, Lane K, Livingston J, Boudreau D, et al. Use of antidepressant medications during pregnancy: a multisite study. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;198(2):194.e1-5.
47. Berard A, Abbas-Chorfa F, Kassai B, Vial T, Nguyen KA, Sheehy O, et al. The French Pregnancy Cohort: Medication use during pregnancy in the French population. *PLoS One.* 2019;14(7):e0219095.
48. Cooper M, Langley K, Thapar A. Antenatal acetaminophen use and attention-deficit/hyperactivity disorder: an interesting observed association but too early to infer causality. *JAMA Pediatr.* 2014;168(4):306-7.
49. Liew Z, Ritz B, Rebordosa C, Lee PC, Olsen J. Acetaminophen use during pregnancy, behavioral problems, and hyperkinetic disorders. *JAMA Pediatr.* 2014;168(4):313-20.
50. Thiele K, Kessler T, Arck P, Erhardt A, Tiegs G. Acetaminophen and pregnancy: short- and long-term consequences for mother and child. *J Reprod Immunol.* 2013;97(1):128-39.
51. de Fays L, Van Malderen K, De Smet K, Sawchik J, Verlinden V, Hamdani J, et al. Use of paracetamol during pregnancy and child neurological development. *Dev Med Child Neurol.* 2015;57(8):718-24.
52. Pariente G, Leibson T, Carls A, Adams-Webber T, Ito S, Koren G. Pregnancy-Associated Changes in Pharmacokinetics: A Systematic Review. *PLoS Med.* 2016;13(11):e1002160.
53. Loebstein R, Lalkin A, Koren G. Pharmacokinetic changes during pregnancy and their clinical relevance. *Clin Pharmacokinet.* 1997;33(5):328-43.
54. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration (FDA). Pharmacokinetics in Pregnancy — Study Design, Data Analysis, and Impact on Dosing and Labeling 2004 [Available from: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/pharmacokinetics-pregnancy-study-design-data-analysis-and-impact-dosing-and-labeling>].
55. EthicsWorking Group on ZIKV Research and Pregnancy. Pregnant Women & the Zika Virus Vaccine Research Agenda: Ethics Guidance on Priorities, Inclusion, and Evidence Generation. 2017.
56. Goldkind SF, Sahin L, Gallauresi B. Enrolling pregnant women in research--lessons from the H1N1 influenza pandemic. *N Engl J Med.* 2010;362(24):2241-3.
57. ClinicalTrials.gov USNLoM-. NCT00963430H1N1 Vaccine in Pregnant Women. 2012.
58. Heyrana K, Byers HM, Stratton P. Increasing the Participation of Pregnant Women in Clinical Trials. *Jama.* 2018;320(20):2077-8.
59. Blehar MC, Spong C, Grady C, Goldkind SF, Sahin L, Clayton JA. Enrolling pregnant women: issues in clinical research. *Womens Health Issues.* 2013;23(1):e39-45.

60. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration (FDA). Pregnant Women: Scientific and Ethical Considerations for Inclusion in Clinical Trials 2018 [Available from: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/pregnant-women-scientific-and-ethical-considerations-inclusion-clinical-trials>].
61. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration (FDA). Postapproval Pregnancy Safety Studies Guidance for Industry 2019 [Available from: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/postapproval-pregnancy-safety-studies-guidance-industry>].
62. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration (FDA). Best Pharmaceuticals for Children Act and Pediatric Research Equity Act (BPCA) 2003 [Available from: <https://www.fda.gov/science-research/pediatrics/best-pharmaceuticals-children-act-and-pediatric-research-equity-act>].
63. The European Medicines Agency. 10-year Report to the European Commission. General report on the experience acquired as a result of the application of the Paediatric Regulation. 2016.
64. Batchelor HK, Marriott JF. Paediatric pharmacokinetics: key considerations. Br J Clin Pharmacol. 2015;79(3):395-404.
65. European Commission. State of Paediatric Medicines in the EU, 10 years of the EU Paediatric Regulation - Report from the Commission to the European Parliament and the Council 2017. Report No.: COM (2017) 626.
66. Wilson JT. An update on the therapeutic orphan. Pediatrics. 1999;104(3 Pt 2):585-90.
67. Piana C, Kliphuis E, Della Pasqua O. Lack of compliance of European Public Assessment Reports to guidelines for paediatric drug development before the introduction of paediatric investigation plans. Clin Trials. 2013;10(2):269-79.
68. The European Medicines Agency. EMA Regulatory Science to 2025 - Strategic reflection. 2018.
69. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration (FDA). Good Review Practice: Clinical Review of Investigational New Drug Applications. 2013.
70. Davis JM, Baer GR, Portman R, Nelson R, Storari L, Aranda JV, et al. Enrollment of Neonates in More Than One Clinical Trial. Clin Ther. 2017;39(10):1959-69.
71. U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health (NIH), Genetic and rare disease informations center. FAQs about rare diseases [Available from: <https://rarediseases.info.nih.gov/diseases/pages/31/faqs-about-rare-diseases>].
72. Richter T, Nestler-Parr S, Babela R, Khan ZM, Tesoro T, Molsen E, et al. Rare Disease Terminology and Definitions-A Systematic Global Review: Report of the ISPOR Rare Disease Special Interest Group. Value Health. 2015;18(6):906-14.
73. Rare diseases Europe. What is a rare disease? [Available from: <https://www.eurordis.org/content/what-rare-disease>].

74. Senate and House of Representatives of the United States of America in Congress. Rare diseases Act. 2002.
75. Song P, Gao J, Inagaki Y, Kokudo N, Tang W. Rare diseases, orphan drugs, and their regulation in Asia: Current status and future perspectives. *Intractable Rare Dis Res*. 2012;1(1):3-9.
76. World Health Organization. Priority Medicines for Europe and the World Update Report, 2013 2013.
77. Auvin S, Irwin J, Abi-Aad P, Battersby A. The Problem of Rarity: Estimation of Prevalence in Rare Disease. *Value Health*. 2018;21(5):501-7.
78. International Rare Diseases Research Consortium. The 3rd IRDiRC Conference: working towards new rare disease research goals for the next decade. 2017.
79. Aldenhoven M, Wynn RF, Orchard PJ, O'Meara A, Veys P, Fischer A, et al. Long-term outcome of Hurler syndrome patients after hematopoietic cell transplantation: an international multicenter study. *Blood*. 2015;125(13):2164-72.
80. ministère des Solidarités et de la Santé et le ministère de l'Enseignement supérieur de la Recherche et de l'Innovation. 3ème plan national maladies rares. 2018-2022 2018.
81. Lucas MORIN M-LL. Medication use in adults aged 60 years and older in France: a population-level study using national health insurance data *La Revue de Gériatrie*. 2016;Tome 41.
82. Konrat C, Boutron I, Trinquart L, Auleley GR, Ricordeau P, Ravaud P. Underrepresentation of elderly people in randomised controlled trials. The example of trials of 4 widely prescribed drugs. *PLoS One*. 2012;7(3):e33559.
83. Ruiter R, Burggraaf J, Rissmann R. Under-representation of elderly in clinical trials: An analysis of the initial approval documents in the Food and Drug Administration database. *Br J Clin Pharmacol*. 2019;85(4):838-44.
84. Shenoy P, Harugeri A. Elderly patients' participation in clinical trials. *Perspect Clin Res*. 2015;6(4):184-9.
85. Grandison MK, Boudinot FD. Age-related changes in protein binding of drugs: implications for therapy. *Clin Pharmacokinet*. 2000;38(3):271-90.
86. McLean AJ, Le Couteur DG. Aging biology and geriatric clinical pharmacology. *Pharmacol Rev*. 2004;56(2):163-84.
87. Harmonisation ICo. Guidance on E7 Studies in Support of Special Populations; Geriatrics;. 1993.
88. Wildiers H, Mauer M, Pallis A, Hurria A, Mohile SG, Luciani A, et al. End points and trial design in geriatric oncology research: a joint European organisation for research and treatment of cancer--Alliance for Clinical Trials in Oncology--International Society Of Geriatric Oncology position article. *J Clin Oncol*. 2013;31(29):3711-8.

89. Pallis AG, Ring A, Fortpied C, Penninckx B, Van Nes MC, Wedding U, et al. EORTC workshop on clinical trial methodology in older individuals with a diagnosis of solid tumors. *Ann Oncol.* 22. England 2011. p. 1922-6.
90. Le Saux O, Falandry C, Gan HK, You B, Freyer G, Peron J. Changes in the use of end points in clinical trials for elderly cancer patients over time. *Ann Oncol.* 2017;28(10):2606-11.
91. Cox GF. The art and science of choosing efficacy endpoints for rare disease clinical trials. *Am J Med Genet A.* 2018;176(4):759-72.
92. Gobburu J, Pastoor D. Drugs Against Rare Diseases: Are The Regulatory Standards Higher? *Clin Pharmacol Ther.* 2016;100(4):322-3.
93. Cremers S, Aronson JK. Drugs for rare disorders. *Br J Clin Pharmacol.* 2017;83(8):1607-13.
94. Clarke JT, Coyle D, Evans G, Martin J, Winquist E. Toward a functional definition of a "rare disease" for regulatory authorities and funding agencies. *Value Health.* 2014;17(8):757-61.
95. Kempf L, Goldsmith JC, Temple R. Challenges of developing and conducting clinical trials in rare disorders. *Am J Med Genet A.* 2018;176(4):773-83.
96. Gallin JI, Alling DW, Malech HL, Wesley R, Koziol D, Marciano B, et al. Itraconazole to prevent fungal infections in chronic granulomatous disease. *N Engl J Med.* 2003;348(24):2416-22.
97. Mestan KK, Ilkhanoff L, Mouli S, Lin S. Genomic sequencing in clinical trials. *J Transl Med.* 2011;9:222.
98. Doostparast Torshizi A, Wang K. Next-generation sequencing in drug development: target identification and genetically stratified clinical trials. *Drug Discov Today.* 2018;23(10):1776-83.
99. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration (FDA). Rare Diseases: Common Issues in Drug Development Guidance for Industry. 2019.
100. Shurin S, Krischer J, Graft SC. Clinical trials In BMT: ensuring that rare diseases and rarer therapies are well done. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2012;18(1 Suppl):S8-11.
101. van der Lee JH, Wesseling J, Tanck MW, Offringa M. Efficient ways exist to obtain the optimal sample size in clinical trials in rare diseases. *J Clin Epidemiol.* 2008;61(4):324-30.
102. Gupta S, Faughnan ME, Tomlinson GA, Bayoumi AM. A framework for applying unfamiliar trial designs in studies of rare diseases. *J Clin Epidemiol.* 2011;64(10):1085-94.
103. Cornu C, Kassai B, Fisch R, Chiron C, Alberti C, Guerrini R, et al. Experimental designs for small randomised clinical trials: an algorithm for choice. *Orphanet J Rare Dis.* 2013;8:48.
104. Rosenberger WF. Randomized play-the-winner clinical trials: review and recommendations. *Control Clin Trials.* 1999;20(4):328-42.
105. Gaasterland CMW, van der Weide MCJ, du Prie-Olthof MJ, Donk M, Kaatee MM, Kaczmarek R, et al. The patient's view on rare disease trial design - a qualitative study. *Orphanet J Rare Dis.* 2019;14(1):31.

106. Hyman L. Design of phase III clinical trials for treatments of orphan retinal diseases: an overview of considerations. *Retina*. 2005;25(8 Suppl):S69-s71.
107. Lagakos SW. Clinical trials and rare diseases. *N Engl J Med*. 348. United States 2003. p. 2455-6.
108. Lillie EO, Patay B, Diamant J, Issell B, Topol EJ, Schork NJ. The n-of-1 clinical trial: the ultimate strategy for individualizing medicine? *Per Med*. 2011;8(2):161-73.
109. Rosenbaum PR RD. The central role of the propensity score in observational studies for causal effects. *Biometrika*. 1983;70(1):41–55.
110. Cole JA, Taylor JS, Hangartner TN, Weinreb NJ, Mistry PK, Khan A. Reducing selection bias in case-control studies from rare disease registries. *Orphanet J Rare Dis*. 2011;6:61.
111. Lu KL, Huang WH, Lu YA, Lin CY, Wu HH, Hsu CW, et al. Identifying risk groups of infectious spondylitis in patients with end-stage renal disease under hemodialysis: a propensity score-matched case-control study. *BMC Nephrol*. 2019;20(1):323.
112. Farrington CP, Nash J, Miller E. Case series analysis of adverse reactions to vaccines: a comparative evaluation. *Am J Epidemiol*. 1996;143(11):1165-73.
113. Les entreprises du médicament. Recherche et développement.
114. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration (FDA). Endocrine Disruptor Knowledge Base.
115. Ravvaz K, Weissert JA, Ruff CT, Chi CL, Tonellato PJ. Personalized Anticoagulation: Optimizing Warfarin Management Using Genetics and Simulated Clinical Trials. *Circ Cardiovasc Genet*. 2017;10(6).
116. Bajard A, Chabaud S, Cornu C, Castellan AC, Malik S, Kurbatova P, et al. An in silico approach helped to identify the best experimental design, population, and outcome for future randomized clinical trials. *J Clin Epidemiol*. 2016;69:125-36.
117. Nony P, Kurbatova P, Bajard A, Malik S, Castellan C, Chabaud S, et al. A methodological framework for drug development in rare diseases. *Orphanet J Rare Dis*. 2014;9:164.
118. Carlier A, Vasilevich A, Marechal M, de Boer J, Geris L. In silico clinical trials for pediatric orphan diseases. *Sci Rep*. 2018;8(1):2465.
119. Dutta P, Ma L, Ali Y, Sloot PMA, Zheng J. Boolean network modeling of beta-cell apoptosis and insulin resistance in type 2 diabetes mellitus. *BMC Syst Biol*. 2019;13(Suppl 2):36.
120. Schwartz D, Lellouch J. Explanatory and pragmatic attitudes in therapeutical trials. *J Chronic Dis*. 1967;20(8):637-48.
121. Califf RM, Sugarman J. Exploring the ethical and regulatory issues in pragmatic clinical trials. *Clin Trials*. 2015;12(5):436-41.

122. Thorpe KE, Zwarenstein M, Oxman AD, Treweek S, Furberg CD, Altman DG, et al. A pragmatic-explanatory continuum indicator summary (PRECIS): a tool to help trial designers. *Cmaj*. 2009;180(10):E47-57.
123. Ford I, Norrie J. Pragmatic Trials. *N Engl J Med*. 2016;375(5):454-63.
124. Halpern SD, Harhay MO, Saulsgiver K, Brophy C, Troxel AB, Volpp KG. A Pragmatic Trial of E-Cigarettes, Incentives, and Drugs for Smoking Cessation. *N Engl J Med*. 2018;378(24):2302-10.
125. Mitchell SL, Shaffer ML, Loeb MB, Givens JL, Habtemariam D, Kiely DK, et al. Infection management and multidrug-resistant organisms in nursing home residents with advanced dementia. *JAMA Intern Med*. 2014;174(10):1660-7.
126. Patsopoulos NA. A pragmatic view on pragmatic trials. *Dialogues Clin Neurosci*. 2011;13(2):217-24.
127. Perner A, Haase N, Guttormsen AB, Tenhunen J, Klemenzson G, Aneman A, et al. Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis. *N Engl J Med*. 2012;367(2):124-34.
128. Elinoff JM, Danner RL. ACP Journal Club. Hydroxyethyl starch 130/0.42 increased death at 90 days compared with Ringer's acetate in severe sepsis. *Ann Intern Med*. 2012;157(8):Jc4-6.
129. Wise R, Fourie C, Richards GA. Protocols, physiology, and trials of hydroxyethyl starch. *N Engl J Med*. 367. United States 2012. p. 1266-7; author reply 7.
130. JL. M. Les cinq « trop » des essais cliniques : plaidoyer pour une pharmacoépidémiologie pour tous. . *Rev Prescr* 2006 26 : 471.
131. The European Medicines Agency. Good pharmacovigilance practices. 2018.
132. Gadroen K, Straus S, Pacurariu A, Weibel D, Kurz X, Sturkenboom M. Patterns of spontaneous reports on narcolepsy following administration of pandemic influenza vaccine; a case series of individual case safety reports in Eudravigilance. *Vaccine*. 2016;34(41):4892-7.
133. Meagher EA, Fitzgerald GA. Efficient drug approval and monitoring must rely on sound regulatory science. *Nat Med*. 17. United States 2011. p. 1535.
134. Orphanet. Orphanet Report Series - Rare Disease Registries in Europe - May 2019. 2019.
135. Chambers CD, Hernandez-Diaz S, Van Marter LJ, Werler MM, Louik C, Jones KL, et al. Selective serotonin-reuptake inhibitors and risk of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *N Engl J Med*. 2006;354(6):579-87.
136. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration (FDA). List of Pregnancy Exposure Registries [Available from: <https://www.fda.gov/science-research/womens-health-research/list-pregnancy-exposure-registries>].
137. Ray WA. Evaluating medication effects outside of clinical trials: new-user designs. *Am J Epidemiol*. 2003;158(9):915-20.

138. Armstrong-Wells J, Goldenberg NA. Institution-based prospective inception cohort studies in neonatal rare disease research. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2011;16(6):355-8.
139. Mendel A, Bernatsky SB, Hanly JG, Urowitz MB, Clarke AE, Romero-Diaz J, et al. Low aspirin use and high prevalence of pre-eclampsia risk factors among pregnant women in a multinational SLE inception cohort. *Ann Rheum Dis.* 78. England 2019. p. 1010-2.
140. Bezin J, Duong M, Lassalle R, Droz C, Pariente A, Blin P, et al. The national healthcare system claims databases in France, SNIIRAM and EGB: Powerful tools for pharmacoepidemiology. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2017;26(8):954-62.
141. U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Medicare & Medicaid Services (CMS). Medicare - general information [Available from: <https://www.cms.gov/Medicare/Medicare-General-Information/MedicareGenInfo/index.html>].
142. Versporten A, Bolokhovets G, Ghazaryan L, Abilova V, Pyshnik G, Spasojevic T, et al. Antibiotic use in eastern Europe: a cross-national database study in coordination with the WHO Regional Office for Europe. *Lancet Infect Dis.* 2014;14(5):381-7.
143. Zins M, Goldberg M. The French CONSTANCES population-based cohort: design, inclusion and follow-up. *Eur J Epidemiol.* 2015;30(12):1317-28.
144. Luu M, Benzenine E, Doret M, Michiels C, Barkun A, Degand T, et al. Continuous Anti-TNFalpha Use Throughout Pregnancy: Possible Complications For the Mother But Not for the Fetus. A Retrospective Cohort on the French National Health Insurance Database (EVASION). *Am J Gastroenterol.* 2018;113(11):1669-77.
145. Ananthakrishnan AN, McGinley EL, Binion DG, Saeian K. A novel risk score to stratify severity of Crohn's disease hospitalizations. *Am J Gastroenterol.* 2010;105(8):1799-807.
146. Bosco-Levy P, Gouverneur A, Langlade C, Miremont G, Pariente A. Safety of levonorgestrel 52 mg intrauterine system compared to copper intrauterine device: a population-based cohort study. *Contraception.* 2019;99(6):345-9.
147. Benard-Laribiere A, Noize P, Pambrun E, Bazin F, Verdoux H, Tournier M, et al. Comorbidities and concurrent medications increasing the risk of adverse drug reactions: prevalence in French benzodiazepine users. *Eur J Clin Pharmacol.* 2016;72(7):869-76.
148. Polard E, Degremont A, Rault C, Le Nautout B, Oger E, Biraben A, et al. Trends in sodium valproate prescriptions among children aged 0 to 14 years between 2010 and 2016: A study based on the French National Health Insurance Database. *Seizure.* 2019;70:71-6.
149. Mahadevan U, Robinson C, Bernasko N, Boland B, Chambers C, Dubinsky M, et al. Inflammatory Bowel Disease in Pregnancy Clinical Care Pathway: A Report From the American Gastroenterological Association IBD Parenthood Project Working Group. *Am J Obstet Gynecol.* 2019;220(4):308-23.
150. Mao EJ, Mahadevan U. The Debate is Over: Continue Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy Throughout Pregnancy. *Am J Gastroenterol.* 2018;113(11):1590-1.

151. Santacana E, Rodriguez-Alonso L, Padulles A, Guardiola J, Rodriguez-Moranta F, Serra K, et al. External Evaluation of Population Pharmacokinetic Models of Infliximab in Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Ther Drug Monit*. 2018;40(1):120-9.
152. Perez-Pitarch A, Ferriols-Lisart R, Alos-Alminana M, Minguez-Perez M. A pharmacokinetic approach to model-guided design of infliximab schedules in ulcerative colitis patients. *Rev Esp Enferm Dig*. 2015;107(3):137-42.
153. Cheent K, Nolan J, Shariq S, Kiho L, Pal A, Arnold J. Case Report: Fatal case of disseminated BCG infection in an infant born to a mother taking infliximab for Crohn's disease. *J Crohns Colitis*. 2010;4(5):603-5.
154. van der Woude CJ, Ardizzone S, Bengtson MB, Fiorino G, Fraser G, Katsanos K, et al. The second European evidenced-based consensus on reproduction and pregnancy in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2015;9(2):107-24.
155. Krekels EHJ, van Hasselt JGC, van den Anker JN, Allegaert K, Tibboel D, Knibbe CAJ. Evidence-based drug treatment for special patient populations through model-based approaches. *Eur J Pharm Sci*. 2017;109s:S22-s6.
156. De Sousa Mendes M, Hirt D, Vinot C, Valade E, Lui G, Pressiat C, et al. Prediction of human fetal pharmacokinetics using ex vivo human placenta perfusion studies and physiologically based models. *Br J Clin Pharmacol*. 2016;81(4):646-57.
157. Feghali M, Venkataramanan R, Caritis S. Pharmacokinetics of drugs in pregnancy. *Semin Perinatol*. 2015;39(7):512-9.
158. Mazer-Amirshahi M, Samiee-Zafarghandy S, Gray G, van den Anker JN. Trends in pregnancy labeling and data quality for US-approved pharmaceuticals. *Am J Obstet Gynecol*. 2014;211(6):690.e1-11.
159. Fanaroff AC, Califf RM, Windecker S, Smith SC, Jr., Lopes RD. Levels of Evidence Supporting American College of Cardiology/American Heart Association and European Society of Cardiology Guidelines, 2008-2018. *Jama*. 2019;321(11):1069-80.
160. Bonow RO, Braunwald E. The Evidence Supporting Cardiovascular Guidelines: Is There Evidence of Progress in the Last Decade? *Jama*. 321. United States 2019. p. 1053-4.
161. Osanlou O, Pirmohamed M, Daly AK. Pharmacogenetics of Adverse Drug Reactions. *Adv Pharmacol*. 2018;83:155-90.
162. Schmider J, Kumar K, LaForest C, Swankoski B, Naim K, Caubel PM. Innovation in Pharmacovigilance: Use of Artificial Intelligence in Adverse Event Case Processing. *Clin Pharmacol Ther*. 2019;105(4):954-61.
163. Cocos A, Fiks AG, Masino AJ. Deep learning for pharmacovigilance: recurrent neural network architectures for labeling adverse drug reactions in Twitter posts. *J Am Med Inform Assoc*. 2017;24(4):813-21.

Annexe 1 – Publications et communications pendant le travail de thèse

Publications

1. **Luu M**, Benzenine E, Barkun A, Doret M, Michiels C, Degand T, Quantin C, Bardou M. Continuous anti-TNF α use throughout pregnancy: possible complications for the mother but not for the fetus. A retrospective cohort on the French national health insurance database (EVASION). *Am J Gastroenterol*. 2018 Jul 2.
2. **Luu M**, Benzenine E, Doret M, Michiels C, Barkun A, Degand T, Quantin C, Bardou M. Safety of first year vaccines in children born to mothers with Inflammatory Bowel disease and exposed in utero to anti-TNF α : a French nationwide population-based cohort *Aliment Pharmacol Ther*. 2019;00:1–8. (ahead of print)

Communications orales:

Luu M, Benzenine E, Barkun A, Doret M, Michiels C, Degand T, Quantin C, Bardou M. Continuous anti-TNF α use throughout pregnancy: possible complications for the mother but not for the fetus. A retrospective cohort on the French national health insurance database (EVASION).

- *Congrès de la Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique 2017, Rouen*
- *Congrès EMOIS (Évaluation, management, organisation, information, santé) 2017, Montpellier*

Luu M, Benzenine E, Doret M, Michiels C, Barkun A, Degand T, Quantin C, Bardou M. Safety of first year vaccines in children born to mothers with Inflammatory Bowel disease and exposed in utero to anti-TNF α : a French nationwide population-based cohort

- *Digestive Disease Week 2018, Washington*
- *Congrès de la Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique 2018, Toulouse*
- *Congrès EMOIS (Évaluation, management, organisation, information, santé) 2018, Nancy*
- *Journées Francophones d'Hépatogastroentérologie et d'Oncologie Digestive (JFHOD) 2019, Paris*

Communications affichées:

Luu M, Benzenine E, Barkun A, Doret M, Michiels C, Degand T, Quantin C, Bardou M. Continuous anti-TNF α use throughout pregnancy: possible complications for the mother but not for the fetus. A retrospective cohort on the French national health insurance database (EVASION). *Digestive Disease Week 2017, Chicago*

Titre : Intérêt des méthodes alternatives dans l'évaluation du médicament dans les populations particulières

La référence de l'évaluation clinique de l'efficacité et la sécurité du médicament est l'essai thérapeutique randomisé rigoureux sur le plan méthodologique. Le développement du médicament peut être compliqué dans les maladies rares, ou dans les populations éthiquement difficiles à inclure dans les essais cliniques (femme enceinte, enfants, pathologies avec atteinte cognitive), faute d'effectif suffisant. Le manque de puissance ou d'événements observables à l'échelle de l'échantillon entraîne un défaut d'évaluation du médicament comparé à la population générale. L'objectif de cette thèse est d'aborder les autres méthodes possibles d'évaluation du médicament dans ces populations particulières, et particulièrement la pharmaco-épidémiologie sur la base populationnelle du Système National des Données de Santé (SNDS). Nous avons d'abord évalué la sécurité des anti-TNF α chez les femmes françaises enceintes atteintes de Maladies Inflammatoires Chroniques Intestinales (MICI), et chez leurs enfants durant la première année de vie à partir des données du SNDS. Les anti-TNF α étaient associés à un risque accru de complications maternelles durant la grossesse, indépendamment de la durée de traitement. Il n'y avait pas de risque infectieux accru chez l'enfant jusqu'à 1 an. Dans cette même cohorte, nous avons ensuite étudié la sécurité des vaccins recommandés durant la première année de vie chez les enfants exposés in utero aux anti-TNF α . Aucun événement indésirable lié au vaccin contre la tuberculose ou la rougeole n'a été détecté chez ces enfants. Ces résultats permettent de démontrer l'intérêt de ces méthodes alternatives comme outil de l'évaluation du médicament, et peuvent participer à l'amélioration des recommandations cliniques de meilleure qualité, dans les populations où l'essai clinique randomisé n'est pas envisageable.

Mots clés : Pharmaco-épidémiologie, SNDS, populations particulières, anti-TNF α , grossesse, maladies inflammatoires chroniques intestinales, vaccin

Title: interest of alternative methods in drug evaluation on particular population

Well conducted randomized clinical trial is considered gold standard in drug safety and efficacy evaluation. Drug development can be challenging in rare diseases, or in ethically sensitive populations (pregnant women, children, patient with cognitive defect), because of low number of subjects. The low rate of observed events at a sample scale in this population can lead to a biased evaluation of drugs compared to the general population. The aim of this work was to address alternative methods for drug evaluation in particular populations, especially pharmaco-epidemiology on populational database of the SNDS (Système National des Données de Santé). We first evaluate the safety of anti-TNF α in French pregnant women with a diagnosis of Inflammatory Bowel Disease (IBD), and in their children during their first year of life, using the SNDS database. Anti-TNF α use was associated with an increased risk of overall maternal complications during pregnancy, whatever the duration of treatment. There was no increased risk in children up to 1 year of age. In this same cohort, we then studied the security of recommended vaccines during the first year of life in children exposed in utero to anti-TNF, and born to mothers with IBD. No adverse event related to tuberculosis or measles was observed. Those results demonstrate the value of alternative methods as useful tools for drug evaluation, and can strengthen the quality of clinical recommendations, in populations where clinical trial cannot be considered.

Keywords: Pharmaco-epidemiology, SNDS, particular populations, anti-TNF α , pregnancy, Inflammatory Bowel Diseases, vaccine

Unité de recherche

Labex LIPSTIC – Lipoprotéines et santé : prévention et traitement des maladies inflammatoires non vasculaires et du cancer

UFR des Sciences de Santé

7 Boulevard Jeanne d'Arc, 21000 Dijon