



HAL
open science

Détection automatisée de signaux en pharmacovigilance chez la femme enceinte à partir de bases médico-administratives

Romain Demailly

► **To cite this version:**

Romain Demailly. Détection automatisée de signaux en pharmacovigilance chez la femme enceinte à partir de bases médico-administratives. Pharmacologie. Université Paris-Saclay, 2020. Français. NNT : 2020UPASV011 . tel-03104034

HAL Id: tel-03104034

<https://theses.hal.science/tel-03104034>

Submitted on 8 Jan 2021

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.

Détection automatisée de signaux en pharmacovigilance chez la femme enceinte à partir de bases médico-administratives

Thèse de doctorat de l'université Paris-Saclay

École doctorale n°570 : santé publique (EDSP)

Spécialité de doctorat : Santé publique - Epidémiologie

Unité de recherche : Université Paris-Saclay, UVSQ, Inserm, CESP, 94807, Villejuif, France.

Référent : Université de Versailles -Saint-Quentin-en-Yvelines

Thèse présentée et soutenue à Lille, le 03 mars 2020, par

Romain DEMAILLY

Composition du Jury

Mahmoud ZUREIK

PU-PH, Université Versailles
Saint Quentin-en Yvelines

Président

Christine DAMASE-MICHEL

MCU-PH, HDR, Université de Toulouse

Rapporteur & Examinatrice

Jean-Christophe THALABARD

PU-PH, Université Paris Descartes

Rapporteur & Examineur

Francesco SALVO

MCU-PH, Université de Bordeaux

Examineur

Damien SUBTIL

PU-PH, Université de Lille

Examineur

Pascale TUBERT-BITTER

DR, Université Paris Saclay

Directrice de thèse

Ismail AHMED

CR, Université Paris Saclay

Co-Encadrant

Remerciements

Je souhaite initier ces remerciements avec ma directrice de thèse, Mme Pascale Tubert-Bitter, directrice de recherche, pour avoir eu confiance en moi pour rejoindre son équipe, pour avoir encouragé ma rigueur scientifique tant dans la pratique que dans l'écriture des travaux, pour ses conseils toujours avisés et ses encouragements à toujours croire en son travail nous amenant à des publications et des communications dont je suis très fier. J'ai énormément appris à son contact et je suis heureux de poursuivre mon aventure avec elle et son équipe.

Ces remerciements s'adressent tout autant à mon co-encadrant de thèse, M. Ismaïl Ahmed, chargé de recherche, qui a fait preuve d'une patience et d'une présence sans lesquelles je n'aurais pas pu arriver au bout de ce travail. Il a su apporter toutes les réponses à mes questions et m'accompagner pour progresser dans de nombreux domaines au cours de ce travail. Son implication et sa disponibilité m'ont rassuré et motivé tout au long de ces années. Enfin, à travers des passions communes, nous avons pu, en plus de tout cela tisser un lien spécial qui perdurera bien au-delà de cette thèse.

Même si son nom ne figure pas en couverture de cette thèse, je tiens tout particulièrement à remercier Mme Sylvie Escolano, ingénieur de recherche, qui complète le trio sur lequel j'ai pu m'appuyer à chaque instant de ce travail. L'expertise et la bienveillance, dont elle a fait preuve tout au long de ces années, m'ont marqué et transparaissent dans cette thèse.

Je souhaite remercier Mme Christine Damase-Michel, maître de conférences et praticienne hospitalière ainsi que M. Jean-Christophe Thalabard, professeur des universités et praticien hospitalier pour avoir accepté d'être les rapporteurs de cette thèse. Leurs grandes expertises respectives, au travers de leurs commentaires pertinents, ont enrichi ce travail.

Je remercie également les autres membres du jury, M. Mahmoud Zureik, professeur des universités et praticien hospitalier, M. Francesco Salvo, maître de conférences et praticien hospitalier ainsi que M. Damien Subtil, professeur des universités et praticien hospitalier pour avoir complété ce jury de prestige afin d'apporter leurs regards d'experts sur ce travail de thèse.

Je tiens également à remercier M. Philippe Tuppin, Mme Catherine Quantin et Mme Françoise Haramburu pour leurs conseils et leurs participations aux différents travaux de cette thèse pour lesquels ils ont su mettre à profit leur expertise.

Je remercie mes co-doctorants, Emeline Courtois, Etienne Volatier et Stéphanie Foulon avec qui j'ai eu le plaisir de partager autant les séances de travail que les moments de convivialité, même à distance. J'espère que mes anecdotes de travail ont pu égayer nos repas.

Je remercie Ghislaine Breton pour son efficacité et sa résistance face aux innombrables bons de commande de train faits, le plus souvent à la dernière minute, et pour lesquels je m'en excuse. En revanche, je ne remercie pas la SNCF pour ces retards, problèmes, annulations et autres obstacles qui ont pu s'opposer au bon déroulement de cette thèse.

Je remercie mes collègues enseignants en maïeutique de la Faculté de Médecine et Maïeutique de Lille, Anne-Sophie, Elodie, Caroline, Chloé, Clément, Marie-Laure et Sylvie (bonne retraite à toi) pour avoir su me donner du temps pour travailler sur ma thèse dans les périodes nécessaires. Je remercie tout particulièrement les deux assesseurs maïeutiques, Christiane (bonne retraite également) et Isabelle, qui se sont succédées au cours de cette thèse et qui m'ont apporté chacune un soutien sans faille dans la réalisation de mon projet. Un grand merci également à Laurence pour son soutien, sa tolérance envers mes multiples retards à rendre les copies corrigées à temps et son aide (ainsi que celle de Chantal) pour l'organisation de la soutenance.

Je remercie également mes collègues de la maternité Saint Vincent de Paul de Lille, sages-femmes, gynécologues-obstétriciens, anesthésistes, pédiatres, infirmières et auxiliaires de puériculture pour toutes ces nuits durant lesquelles je restais à travailler sur mon ordinateur au lieu de profiter de nos conversations endiablées, nos danses improvisées et nos chansons entêtantes habituelles. Merci aux cadres pour mes plannings adaptés et aux collègues qui ont changé des gardes pour moi. Une pensée toute particulière pour le Pr Denis Houzé de l'Aulnoît qui a cru en moi depuis le début, qui m'a poussé à viser toujours plus haut et qui m'en a donné les moyens.

Je remercie également mes amis du club de plongée PALM de Mons en Baroeul, une passion née en même temps que cette thèse, avec une pensée particulière pour Pierre-Olivier, Jonathan, François, Benjamin et Matthieu. Notre groupe des 4 fantastiques, nos sorties et

voyages qui ont ponctué ces années de thèse sont des souvenirs inoubliables. Je remercie également nos moniteurs et en particulier Jean-Pierre pour leur encadrement de grande qualité et leur bonne humeur contagieuse.

Je remercie ma famille et tout particulièrement mes parents pour leur soutien et leur présence à mes côtés. Ces vacances ponctuées de visites et de parties de pêche en famille sont toujours de grands moments de bonheur.

Je remercie tous mes amis pour tous ces moments de joie et de partage. Une première pensée pour Mareyva et Yannick pour toutes ces années d'amitiés sans faille. Une autre pensée toute particulière pour Samuel et Farah avec qui je ne compte plus les soirées ou les pauses café interminables mais tellement indispensables. Une dernière pensée toute aussi particulière pour Pierre-Olivier et Delphine avec qui nous partageons tant de bons moments et pour qui, cette fin de thèse pour moi, a marqué le début d'une nouvelle aventure pour eux, avec l'arrivée de Siméon que j'ai eu le plaisir d'accueillir le jour de sa naissance. Je vous adresse une nouvelle fois toutes mes félicitations. De plus, je remercie Delphine d'avoir accepté de mettre à ma disposition son expertise d'orthophoniste pour la relecture attentive de mon manuscrit.

Je me devais de terminer ces remerciements par la personne la plus importante dans ma vie, Doua, sans qui je n'aurais ni la force ni la volonté d'entreprendre tous mes projets. Ces années de thèse ont été marquées par de grands événements pour nous, d'abord le début de notre vie à deux dans notre studio, puis notre déménagement dans un nouvel appartement, l'accueil de notre chatte Mana, toujours présente à mes côtés pour les longues heures de rédaction, et bien évidemment l'apothéose de ces années : Notre mariage le 20 Octobre 2018 qui est et restera le plus beau jour de ma vie. Ton amour m'a permis de traverser ces différentes années sans jamais douter de moi et de faire de chacun de ces instants de bonheur, une avancée vers l'accomplissement de ce projet. Au cours de cette thèse, tu as toi-même entrepris un grand et noble projet, celui de devenir toi aussi enseignante. Tu as su brillamment concrétiser ce projet en échange d'un travail acharné et je t'exprime une fois encore, au travers de ces mots, toute mon admiration et ma fierté d'être à tes côtés. C'est avec une joie infinie que je nous observe progresser et évoluer pour atteindre cette réussite personnelle et professionnelle que nous atteignons désormais ensemble. Je t'aime.

Table des matières

VALORISATION SCIENTIFIQUE.....	8
1 Publications.....	8
2 Communications orales	8
GLOSSAIRE.....	9
INTRODUCTION GENERALE.....	10
1 Pharmacovigilance et grossesse	10
1.1 Naissance et essor de la pharmacovigilance	10
1.2 Pharmacovigilance chez la femme enceinte	11
2 Risques médicamenteux chez la femme enceinte : tératogénicité et fœtotoxicité ...	14
2.1 Tératogénicité.....	14
2.2 Fœtotoxicité	16
3 La détection de signaux : méthodes et bases de données	17
3.1 Bases de notifications spontanées	17
3.1.1 Les notifications spontanées.....	17
3.1.2 Les méthodes de détection de signaux à partir des bases de notifications spontanées.....	18
3.1.3 Intérêts et limites des bases de notifications spontanées.....	18
3.2 Bases médico-administratives	19
3.2.1 Les bases médico-administratives françaises	19
3.2.2 Intérêts et limites des bases médico-administratives	21
3.2.3 Détection de signal à partir des bases médico-administratives	22
4 Objectifs de la thèse	23
AXE I : ETAT DES LIEUX DE LA PRESCRIPTION DE MEDICAMENTS PENDANT LA GROSSESSE EN FRANCE ENTRE 2011 ET 2014 A PARTIR DES DONNEES DE L'EGB.....	25
1 Introduction	25
2 Matériel et méthodes	28
2.1 Algorithme de sélection des patientes.....	28
2.2 Imputation de l'âge gestationnel	32
2.3 Données.....	32
2.4 Analyse statistique.....	33
3 Résultats.....	34
3.1 Description de l'échantillon.....	34
3.2 Evolution dans le temps des expositions	36
3.3 Evolution au cours de la grossesse des expositions	41
3.4 Supplémentations recommandées au cours de la grossesse	41

3.5	Médicaments contre-indiqués au cours de la grossesse	46
3.5.1	Molécules fœtotoxiques	46
3.5.2	Molécules tératogènes.....	48
3.6	Couverture maladie universelle complémentaire.....	55
4	Discussion.....	59
4.1	Forces et limites.....	59
4.2	Analyse des tendances de prescription.....	62
4.3	Evolution de la prescription des suppléments.....	66
4.4	Prescription des médicaments à risque	68
4.5	Impact de la CMU-C sur les comportements de consommation	70
5	Conclusion.....	70
6	Valorisation de l'étude.....	71
AXE II : DEVELOPPEMENT D'UNE METHODOLOGIE POUR LA DETECTION DE SIGNAL CHEZ LA FEMME ENCEINTE A PARTIR DE L'EGB : ETUDE PILOTE SUR LA PREMATURITE.....		72
1	Introduction	72
2	Matériel et méthodes	75
2.1	Données.....	75
2.2	Construction et utilisation des scores	77
2.3	Proposition d'un nouveau critère : le p-value relative decrease (p-RD).....	82
3	Résultats.....	84
3.1	Description de l'échantillon.....	84
3.2	Construction des scores.....	86
3.3	Détection de signaux	90
4	Discussion.....	99
4.1	Forces et limites.....	99
4.2	Choix des méthodes	100
4.3	Analyse des signaux générés	103
5	Conclusion.....	107
6	Valorisation de l'étude.....	107
AXE III : DETECTION AUTOMATISEE DE SIGNAUX : EXPLOITATION DE L'EGB ET DE MEDLINE		108
1	Introduction	108
2	Matériel et méthodes	114
2.1	Données.....	114
2.2	Mise en œuvre de la méthode de détection de signaux p-RD.....	115
2.3	Requêtage automatique des mots-clés MeSH à partir de MEDLINE	116

2.3.1	Extraction des mots-clés	116
2.3.2	Chaînage des bases de données	118
2.3.3	Quantification de l'état des connaissances à partir de MEDLINE.....	118
2.4	Stratégie d'analyse combinant le p-RD et le requêtage automatique du MESH	119
3	Résultats.....	121
3.1	Description de l'échantillon.....	121
3.2	Requêtage des mots-clés MeSH dans MEDLINE	123
3.3	Signaux générés à partir du p-RD	125
4	Discussion.....	137
4.1	Forces et limites.....	137
4.2	Performance du p-RD	138
4.3	Utilisation du requêtage des mots-clés MeSH dans MEDLINE.....	139
4.4	Signaux générés	141
5	Conclusion.....	143
CONCLUSION ET PERSPECTIVES.....		145
1	Conclusion générale.....	145
2	Perspectives	147
BIBLIOGRAPHIE		151
ANNEXES		167
Annexe I : Effet tératogène chez l'homme des principales molécules connues.		167
Annexe II : Effets fœtotoxiques des principales classes thérapeutiques connues.....		170
Annexe III : Classement par risque décroissant des antiépileptiques vis-à-vis de leur utilisation au cours de la grossesse.		171
Annexe IV : Article du premier axe publié dans la revue Pharmacoepidemiology and Drug Safety.		172
Annexe V : Extraits des journaux ayant fait un article sur le travail réalisé au cours du 1er article		192
Annexe VI : Liste des codes CIM10 utilisés pour le repérage des principales pathologies observées au cours de la grossesse		193
Annexe VII : Synthèse de la revue de littérature pour les 81 signaux générés par les différentes méthodes.		208
Annexe VIII : Article du deuxième axe en révision dans la revue Drug Safety.		216
Annexe IX : Script de la fonction GetMeshMajor2 en version originale et modifiée pour l'inclusion des derniers qualificateurs du dernier descripteur de chaque article utilisé dans l'axe III.		237
Annexe X : Signaux et annotations générés par la méthode de détection de signaux quel que soit le nombre de malades exposées au cours de l'axe III.		238

VALORISATION SCIENTIFIQUE

1 Publications

Acceptée et publiée dans une revue internationale à comité de relecture

Demilly R, Escolano S, Quantin C, Tubert-Bitter P, Ahmed I. Prescription drug use during pregnancy in France: a study from the national health insurance permanent sample. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2017 Sep;26(9):1126–34.

Acceptée dans une revue internationale à comité de relecture

Demilly R, Escolano S, Haramburu F, Tubert-Bitter P, Ahmed I. Identifying drugs inducing prematurity by mining claims data with high-dimensional confounder score strategies. *Drug Safety.* 2020

En cours de rédaction

Demilly R, Escolano S, Tubert-Bitter P, Ahmed I. Automated large-scale signal detection in pregnant women from medico-administrative databases and scientific literature. (Titre provisoire)

2 Communications orales

Congrès francophone

Demilly R, Escolano S, Tubert-Bitter P, Cottenet J, Quantin C, Ahmed I. État des lieux de la consommation médicamenteuse en France chez la femme enceinte entre 2011 et 2013 à partir de l'Échantillon généraliste des bénéficiaires (EGB). *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique.* 2016 Mar;64:S9–10. Colloque Adelf-Emois, Dijon, 10 et 11 mars 2016.

<https://doi.org/10.1016/j.respe.2016.01.036>.

Congrès international

Demilly R, Escolano S, Haramburu F, Tubert-Bitter P, Ahmed I. Comparing The Use Of Propensity And Disease Risk Scores In Signal Detection For Prematurity On Medico-administrative Databases. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety.* 2019;28(S2):5–586. 35th ICPE Philadelphia, August 24-28th 2019.

<https://doi.org/10.1002/pds.4864>.

GLOSSAIRE

AINS	Anti-Inflammatoire Non Stéroïdiens
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
ATC	Anatomique, Thérapeutique et Chimique
ATC2	Code Anatomique, Thérapeutique et Chimique de 2ème niveau (ex : A01)
ATC5	Code Anatomique, Thérapeutique et Chimique de 5ème niveau (ex : A01AA01)
AUC	Area Under Curve of Receiver Operating Characteristic – Aire sous la courbe ROC
CCAM	Classification Commune des Actes Médicaux
CIM	Classification Internationale des Maladies
CIP	Code Identifiant de Présentation
CMU-C	Couverture Maladie Universelle Complémentaire
CRAT	Centre de Référence des Agents Tératogènes
DDR	Date des Dernières Règles
DG	Diabète Gestationnel
DRS	Disease Risk Score – Score pronostique
EGB	Echantillon Généraliste des Bénéficiaires
FCS	Fausse Couche Spontanée
FDA	Food and Drug Administration
FDR	False Discovery Rate
GEU	Grossesse Extra-Utérine
HTA	Hypertension Artérielle
IEC	Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion
Lasso	Least Absolute Shrinkage and Selection Operator
MeSH	Medical Subject Headings
MFIU	Mort Foétale In Utero
MSA	Mutualité Sociale Agricole
NIR	Numéro d'Inscription au Répertoire des personnes physiques
OMOP	Observational Medical Outcomes Partnership
OR	Odds Ratio
PMSI	Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information
p-RD	p-value Relative Decrease
PS	Propensity Score – Score de propension
RCIU	Retard (Restriction) de Croissance Intra-Utérin(e)
RPM	Rupture Prématurée des Membranes
RSI	Régime Social des Indépendants
RxNorm	Nomenclature pour les médicaments produite par la National Library of Medicine (NLM)
SA	Semaines d'aménorrhée
SNDS	Système National des Données de Santé
SNIIRAM	Système national d'information inter-régimes de l'Assurance maladie
T ₀	Trimestre précédant la grossesse
T ₁	Premier trimestre de la grossesse
T ₂	Deuxième trimestre de la grossesse
T ₃	Troisième trimestre de la grossesse
TALN	Traitement Automatique du Langage Naturel
T _{BD}	Trimestre précédant l'accouchement (Trimester before delivery)
UMLS	Unified Medical Language System

INTRODUCTION GENERALE

Dans cette introduction générale, nous présenterons pour commencer la pharmacovigilance et ses spécificités dans le cadre du suivi des risques liés aux expositions médicamenteuses chez la femme enceinte. Dans un deuxième temps, nous détaillerons l'évolution du risque médicamenteux en fonction du stade de développement de la grossesse. Enfin dans un troisième temps nous détaillerons les outils et les ressources mis à disposition de la pharmacovigilance pour la détection de signal pour en déduire les axes de travail de cette thèse.

1 Pharmacovigilance et grossesse

1.1 Naissance et essor de la pharmacovigilance

Les débuts de la pharmacovigilance à l'échelle de l'histoire de la médecine sont plutôt récents et ne remontent qu'au 19^{ème} siècle avec l'avènement de l'anesthésie. A cette époque, l'éther est l'anesthésiant de premier choix mais en 1848 James Young Simpson (1,2) montre une diminution des nausées et vomissements post-opératoires et un meilleur confort du patient grâce à l'anesthésie menée au chloroforme en chirurgie et en obstétrique (3,4), provoquant un engouement rapide même dans d'autres spécialités (5). Cependant, une surmortalité semble apparaître avec l'utilisation du chloroforme à la place de l'éther (6,7) et après la création d'une première commission de surveillance des agents anesthésiques (8), c'est l'étude épidémiologique comparative d'Ormsby en 1877 qui montre que les effets indésirables graves du chloroforme (9) amènent une surmortalité par rapport à l'éther en étudiant les notifications de décès en fonction du type d'anesthésique utilisé (10).

La fin du 19^{ème} siècle et le début du 20^{ème} siècle seront marqués, au niveau de la pharmacovigilance, par la découverte de l'héroïne et de son puissant pouvoir addictif (11) ainsi que celle de l'élixir de sulfanilamide provoquant des insuffisances rénales mortelles (12–15). Ces événements motiveront entre autres, la création de la Food and Drug Administration (FDA) aux Etats-Unis en 1906 dont l'octroi des autorisations de mise sur le marché et la pharmacovigilance deviennent des missions. En France, le début du 20^{ème} siècle est marqué par l'affaire du Stalino[®] qui provoquera de graves effets indésirables

neurologiques souvent létaux chez des patients exposés (16–18). Cette affaire va provoquer un durcissement des règles d'obtention des autorisations de mise sur le marché (AMM) en France.

1.2 Pharmacovigilance chez la femme enceinte

En 1956, un laboratoire allemand Chemie Grünenthal publie des données concernant l'efficacité d'un nouveau sédatif, la thalidomide, pour remplacer les barbituriques, sans effet de dépendance, et permettant de traiter les nausées matinales de la femme enceinte avec efficacité et sans toxicité d'après des études chez l'animal et en utilisant la notion de barrière placentaire protectrice (8,12). Le médicament rencontre un succès international et il est distribué dans de nombreux pays sous différentes marques, lui permettant de devenir un des médicaments les plus vendus de l'époque (19). Les premiers signaux d'alerte arrivent dès les premières années d'utilisation avec l'apparition de cas de phocomélie et d'agénésie des membres (12). Le lien avec l'utilisation de la thalidomide est évoqué en 1961 par William Griffith McBride (20) et Widukind Lenz (21). Lenz montrera également une augmentation du nombre de fausses couches (22,23). Les estimations évoquent plus de 10 000 enfants victimes de malformations toutes confondues imputables à la consommation de thalidomide (12). Rapidement le médicament est retiré du marché dans chaque pays où il a été commercialisé provoquant une chute immédiate de l'incidence de ce type de malformations. Aux Etats-Unis, la thalidomide n'a jamais été commercialisée car elle n'a pas obtenu l'AMM chez la femme enceinte. En réaction, de nombreux pays ont lancé des agences de surveillance du médicament, des départements de pharmacovigilance et au niveau mondial, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) décide de créer en 1963 un centre mondial de pharmacovigilance pour améliorer la coopération internationale dans le domaine des effets indésirables médicamenteux (12).

En 1936, une nouvelle molécule ayant des effets oestrogéniques puissants est synthétisée (24,25). Après une autorisation de mise sur le marché en 1946 sous le nom de Distilbène® avec comme indication la prévention des fausses couches spontanées et de la menace d'accouchement prématuré, des études viennent remettre en cause son potentiel thérapeutique dans les années qui suivent (26–28). En 1970, la FDA publie une étude sur l'augmentation de cas de cancers (29) chez des patientes exposées *in-utero*. La France suivra en 1977 après les premiers cas de cancer du vagin et du col décrits dans le pays (25) et des

cas de malformations utérines sont décrits la même année (30). Cependant ce seront plus de 10 millions de patientes qui seront exposées au diéthylstilbestrol dont 400 000 en France (25,31). Des cohortes vont être initiées et vont permettre de mettre en évidence de nombreuses malformations à la fois chez les filles et les garçons exposés *in-utero* (32).

Les chercheurs vont s'intéresser aux descendants des enfants exposés au diéthylstilbestrol et vont découvrir que le risque malformatif est maintenu à la génération suivante. En effet, un surrisque d'hypospade apparaît chez les garçons (33,34) et un surrisque de malformation cardiaque chez les filles (35) dont les mères ont été exposées *in-utero*. Devant cette transmission transgénérationnelle sans exposition directe, de nouvelles pistes de recherche apparaissent pour expliquer ce mode de transmission héréditaire. Des hypothèses de mécanismes épigénétiques transmissibles consécutifs de l'imprégnation oestrogénique sont avancées (36,37). Ils provoqueraient une surexpression d'un gène, la lactoferrine, associée à un surrisque de cancer de l'utérus. Cet épisode va initier la recherche sur le rôle des perturbateurs endocriniens dans le risque de cancer et insister sur les conséquences d'une exposition *in-utero* sur le risque de maladie tout au long de la vie (25).

En 1967, un nouvel antiépileptique particulièrement efficace est autorisé sur le marché : l'acide N. dipropyl acétique plus connu sous le nom d'acide valproïque, valproate ou sous son nom princeps Dépakine® (38). Il permet de mieux contrôler tous les types de crises qu'elles soient des crises d'absence, myocloniques, focales et convulsives généralisées (39). Il devient le traitement de première intention dans la prise en charge de l'épilepsie (40,41). Il obtient son AMM pour les troubles bipolaires en 1977 en remplacement du lithium (42). Cependant à partir des années 80 des études commencent à mettre en évidence un effet tératogène de l'acide valproïque (43–48). Les malformations associées à l'exposition au valproate sont nombreuses et pour certaines graves avec notamment le spina bifida, les communications inter-ventriculaires et inter-auriculaires, l'atrésie de l'artère pulmonaire, l'hypoplasie du ventricule gauche, la fente palatine, l'atrésie anorectale, l'hypospadias et la polydactylie pré-axiale. Des études pharmacoépidémiologiques sur des cohortes d'enfants exposés à la fin des années 90 vont venir confirmer ces associations comme les travaux de Samrén *et al.* (49,50) ou le travail de Arpino *et al.* sur la base internationale MADRE (Malformations And Drug Exposure) (51). Rapidement, l'éviction chez

la femme enceinte est recommandée, notamment pendant la période embryonnaire. Morris et al. ont estimé le nombre de nouveau-nés atteints de syndrome polymalformatif typique de l'exposition au valproate en Europe à 28 cas pour 2.74 millions de naissances au sein des pays partenaires d'EUROCAT (European network of population-based registries for the epidemiologic surveillance of congenital anomalies) entre 2005 et 2014 (52). Vingt ans plus tard, les cohortes de suivi à long terme d'enfants exposés *in utero* à l'acide valproïque vont montrer une augmentation du risque d'autisme et de retard de développement (53–56). Des études pharmacoépidémiologiques de grande ampleur et des études de cohortes vont permettre de confirmer ces premiers résultats après les années 2010 avec les troubles du spectre autistique (57–59) et les troubles cognitifs (60–64). En 2014 puis 2015, deux lettres successives sont envoyées aux professionnels de santé français pour rappeler les risques inhérents à la prescription de l'acide valproïque chez la femme enceinte et chez la femme en âge de procréer. Ces lettres permettront une première réduction de l'exposition des femmes enceintes comme montré dans une étude de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) avec une diminution observée de 5.5% entre 2013 et 2014 et de 5.4% entre 2014 et 2015 (65). Les autorités sanitaires décident en 2016 de restreindre la première prescription du valproate aux neurologues, neuropédiatres et psychiatres. Par la suite, l'exposition des femmes enceintes diminue de 11.6% entre 2015 et 2016 (65). En juillet 2017, sur réévaluation du risque par l'ANSM, la décision est prise de contre-indiquer en France le valproate dans son indication psychiatrique du traitement des épisodes maniaques des troubles bipolaires pendant la grossesse et chez la femme en âge de procréer, sauf en cas d'inefficacité ou d'intolérance aux autres traitements et si toutes les conditions d'un programme de prévention de la grossesse sont respectées. Le 31 mai 2018, le valproate devient également contre-indiqué pendant la grossesse et chez la femme en âge de procréer sauf s'il n'existe pas d'alternative thérapeutique dans le cas de l'épilepsie. L'ANSM estime que depuis sa commercialisation, entre 64 100 et 100 000 grossesses auraient été exposées à l'acide valproïque en France, ce qui impliquerait, selon leurs calculs, entre 2150 et 4100 naissances avec au moins une malformation congénitale majeure (66).

L'amélioration des connaissances sur les effets indésirables des médicaments passe par plusieurs voies qui sont limitées dans le cas de la grossesse. Premièrement, l'utilisation

des modèles animaux permet de fournir des informations sur l'interaction entre un médicament et le déroulement de la grossesse mais les modèles animaux ne sont pas toujours prédictifs des résultats chez l'homme (67). Deuxièmement, les modifications physiologiques du corps de la femme et les modalités de transferts utéro-placentaires au cours de la grossesse modifient les propriétés pharmacodynamiques et pharmacocinétiques des médicaments dont les doses et les effets peuvent changer (68,69). Troisièmement, lors du processus de développement d'un nouveau médicament, la plupart des études de recherche clinique concernant des médicaments non spécifiques à des pathologies de la grossesse excluent les femmes enceintes du processus d'inclusion. Au final, les données fournies par les voies traditionnelles avant l'autorisation de mise sur le marché sont insuffisantes dans le cas de la grossesse pour les prescripteurs. La surveillance post-commercialisation pour identifier des médicaments potentiellement à risque et les études populationnelles sont alors cruciales. Les centres de pharmacovigilance, en plus de leur mission de surveillance de la survenue d'effets indésirables en lien avec le médicament, sont également des acteurs privilégiés pour fournir des informations sur le médicament aux prescripteurs au cours de la grossesse ou en général. De plus, pour aider les prescripteurs, des ressources en ligne d'aide à la prise en charge thérapeutique des femmes enceintes ont été créées tel que le Centre de Référence des Agents Tératogènes (CRAT) (70) en France qui collige les informations disponibles. Cependant ce type de ressource ne constitue pas un ensemble de référence exploitable pour des études quantitatives des risques médicamenteux, et notamment des études de détection de signaux de pharmacovigilance.

2 Risques médicamenteux chez la femme enceinte : tératogénicité et fœtotoxicité

2.1 Tératogénicité

Les effets délétères que peut induire une exposition médicamenteuse varient en fonction du stade de la grossesse en raison des différentes phases du développement embryonnaire puis fœtal (Figure 1). La 5^{ème} semaine d'aménorrhée (SA) marque le début de l'organogénèse. Avant cette période, les échanges avec la mère étant infimes, les

expositions avant la 5^{ème} SA sont peu à même de provoquer des malformations. Néanmoins, en cas d'exposition à des substances à toxicité élevée, on peut observer des effets embryotoxiques ; l'œuf subit une lyse complète entraînant une fausse couche (71). L'œuf dispose cependant d'une grande capacité de régénération totale, illustrée par exemple en cas de scission complète de l'œuf aboutissant au développement complet de deux zygotes capables de se régénérer pour donner des vrais jumeaux (72).

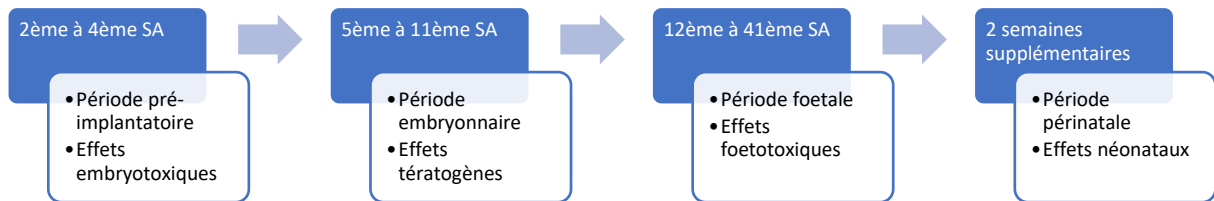


Figure 1 : Chronologie des effets délétères exogènes en fonction du stade d'avancement de la grossesse

Dès la 5^{ème} SA, le contact entre la circulation sanguine maternelle et foetale se met en place via le trophoblaste, futur placenta. Il s'agit donc de la période de vulnérabilité maximale pour l'embryon (71). Tous les organes ne se développent pas en même temps (Tableau 1), le système nerveux (73) et le système cardiaque (74) sont les premiers à se mettre en place afin d'alimenter les différents territoires qui vont ensuite poursuivre leur développement. La grande majorité des organes vont se différencier entre la 6^{ème} et 10^{ème} SA, expliquant pourquoi les périodes à risque tératogène couvrent presque toutes cet intervalle (75). Dans cette période, de faibles modifications exogènes sur l'embryon peuvent entraîner des effets importants sur le développement complet d'un organe amenant à des agénésies complètes ou partielles par exemple. La phase suivante permettant le développement et la maturation des organes est la morphogénèse qui va se poursuivre jusqu'à la fin de période embryonnaire et même au-delà. L'embryon devient fœtus au début du 3^{ème} mois de la grossesse. Il est moins sensible aux substances tératogènes, et peut même être immunisé à celles-ci lorsqu'elles ont un effet sur la formation de l'organe et non sur sa maturation. C'est le cas par exemple des tératogènes à risque de spina bifida (76) qui deviendront inactifs une fois la bonne fermeture du tube neural. La liste des médicaments tératogènes et leurs effets ont été colligés dans l'Annexe I.

Tableau 1 : Période principale d'exposition à risque pour chaque type de malformations (71,77).

Organe	Type de malformation	Périodes à risque principale (en SA)
Système nerveux	Anomalies de fermetures du tube neural	5 ^{ème} à 8 ^{ème} SA
Squelette	Pied bot et autres anomalies musculosquelettiques	6 ^{ème} à 12 ^{ème} SA
Membres	Amélies, adactylies, méromélies des membres inférieurs ou supérieurs	6 ^{ème} à 5 ^{ème} SA
Oreille	Malformations ou malposition des oreilles, surdité	6 ^{ème} à 11 ^{ème} SA
Reins	Agénésie rénale, hypoplasie rénale, dysplasie rénale, polykystose rénale, ectopie rénale, syndrome de Potter	6 ^{ème} à 18 ^{ème} SA
Yeux	Microphtalmie, cataracte, glaucome	6 ^{ème} à 10 ^{ème} SA
Poumons	Malformations de l'appareil respiratoire	7 ^{ème} à 18 ^{ème} SA
Lèvres	Fente labiale	7 ^{ème} à 9 ^{ème} SA
Cerveau	Retard du développement psychomoteur	8 ^{ème} à 19 ^{ème} SA
Palais	Fente palatine	8 ^{ème} à 11 ^{ème} SA
Système immunitaire	Myasthénie auto-immune, déficit immunitaire combiné sévère	8 ^{ème} à 18 ^{ème} SA
Dents	Hypoplasie et coloration de l'émail	8 ^{ème} à 10 ^{ème} SA
Organes génitaux	Virilisation des organes génitaux féminin	9 ^{ème} à 11 ^{ème} SA

2.2 Fœtotoxicité

Au début de son développement, le fœtus reste susceptible à certaines substances tératogènes puisque des organes tels que le cerveau, continuent leur maturation très tardivement au cours de la grossesse (Tableau 1). La thalidomide est un bon exemple puisque son effet tératogène le plus connu est l'altération de la formation des membres qui arrive pendant la période embryonnaire uniquement. Cependant la thalidomide possède aussi un effet sur le stade fœtal puisqu'elle exerce en plus un effet délétère sur la maturation cérébrale pouvant entraîner des retards mentaux dans le cas d'une exposition durant la vie fœtale (78). Parmi les organes ayant une sensibilité tardive, on retrouve aussi les yeux, les dents, les oreilles et les organes génitaux (71) qui peuvent subir des effets tératogènes tardifs dont les conséquences seront moindres qu'en période d'embryogénèse mais pourront entraîner des dysfonctionnements plus ou moins partiels de l'organe (Annexe II). D'autres mécanismes sont spécifiques d'une exposition durant la vie fœtale puisqu'ils interviennent sur des structures qui doivent être formées.

3 La détection de signaux : méthodes et bases de données

Les études précédant la mise sur le marché d'un médicament permettent la mise en évidence des effets indésirables suffisamment fréquents et d'apparition suffisamment rapide pour être observés durant les essais cliniques mais les autres effets indésirables sont souvent mis en évidence après la commercialisation, une situation amplifiée dans le cas de la grossesse. L'identification des effets indésirables des médicaments mis sur le marché passe généralement par l'émergence d'un signal de pharmacovigilance, c'est-à-dire la suspicion d'un risque médicamenteux potentiel, ce signal devant ensuite être investigué. La détection de signaux est donc un enjeu important de la pharmacovigilance, ce qui explique le développement de méthodes quantitatives pour y contribuer, les données analysées émanant de longue date des systèmes de pharmacovigilance, et plus récemment des bases médico-administratives.

3.1 Bases de notifications spontanées

3.1.1 Les notifications spontanées

Dans de nombreux pays dont la France, les systèmes de pharmacovigilance reposent sur le recueil de notifications spontanées. Une notification spontanée est la déclaration d'un professionnel de santé (médecin, pharmacien) ou d'un patient de la survenue d'un événement indésirable dont la cause suspectée est médicamenteuse. Prises individuellement, ces notifications spontanées ne comportent que très rarement l'assurance de la responsabilité du ou des médicaments incriminés. C'est donc très souvent leur accumulation qui conduit les pharmaciens à mettre en évidence l'existence d'effets indésirables médicamenteux.

En France, la notification spontanée à l'un des 31 centres régionaux de pharmacovigilance est une obligation légale pour les professionnels de santé. Une notification spontanée de la part d'un professionnel doit contenir au minimum 4 informations : (i) l'identité du notificateur, (ii) les initiales du nom du patient et la tranche d'âge, (iii) le nom du ou des produits suspectés et le numéro de lot, (iv) la date d'apparition et la nature de l'événement indésirable, éventuellement les autres médicaments du traitement (79). Ces notifications enrichissent une base nationale qui cumule toutes les

notifications depuis sa création (80). De nombreuses études utilisent cette base comme ressource afin d'en extraire des signaux pertinents à analyser en détail (81–84).

3.1.2 Les méthodes de détection de signaux à partir des bases de notifications spontanées

L'objectif des méthodes de détection automatisée de signaux est d'identifier, parmi tous les couples médicaments-effets indésirables, ceux dont le nombre d'occurrences dans la base est significativement supérieur d'un point de vue statistique au nombre d'occurrences attendu si le médicament et l'effet indésirable étaient indépendants. Ces approches relèvent de la fouille de données, avec la mise en œuvre de techniques statistiques à visée exploratoire sur des bases de données de grande taille, les signaux générés constituent des hypothèses qui devront ensuite être évaluées. Les méthodes les plus utilisées sont basées sur le calcul de mesures de disproportionnalité (85). Parmi les principales méthodes, on trouve le « proportional reporting ratio » (86), le « reporting odds ratio », le « Multi Gamma Poisson Shrinker » (87) ou le « Bayesian confidence propagation neural network » (88).

Plus récemment, d'autres types de méthodes issues des avancées statistiques et computationnelles en grande dimension ont été proposés pour réaliser de la détection de signaux à partir des bases de notifications spontanées. A la différence des méthodes de disproportionnalité qui sont appliquées sur des données agrégées sous la forme de tableaux de contingence médicaments - événement, ces méthodes sont appliquées sur les données de notifications individuelles. Ces méthodes sont moins sensibles que les méthodes de disproportionnalité à l'influence de médicaments très notifiés (biais de masquage (89,90)). Elles permettent en outre de prendre en compte les coprescriptions. Ces méthodes s'appuient sur des modèles de régression logistique pénalisée afin de pouvoir intégrer un grand nombre de médicaments comme covariables potentiellement associées à l'évènement indésirable étudié (91–94).

3.1.3 Intérêts et limites des bases de notifications spontanées

Ces bases permettent de surveiller la survenue de nouveaux effets indésirables. Ces données sont rapidement accessibles et sont alimentées par des experts pharmacovigilants. En France, le maillage des centres de pharmacovigilance à travers le territoire permet une gestion efficace de la grande quantité de notifications (95). Les bases de notifications spontanées existent dans la plupart des pays et la mise en commun des notifications entre

les pays a permis l'émergence de groupes de travail collaboratifs à l'origine de EudraVigilance (96) pour l'Europe et VigiBase (97) pour les états membres du programme de l'OMS. Ces échanges de données permettent d'améliorer les capacités de surveillance de la survenue d'effets indésirables non connus. Cependant le contenu, la terminologie et les méthodes d'analyse de ces bases restent hétérogènes entre les pays limitant la possibilité de comparaison et d'agrégation des résultats (98).

Les informations présentes dans une notification spontanée sont limitées et n'incluent pas toujours le statut de grossesse (99). Augmenter la quantité d'informations requises dans la notification serait un moyen de combler cela mais le temps nécessaire à notifier est déjà un frein important à la notification (100). D'autres limites sont à relever dans les notifications, notamment une importante sous déclaration des événements indésirables en France (101,102) mais aussi dans le monde entier (103–105) et notamment au cours de la grossesse. Les raisons de cette sous notification sont multiples : (i) effet indésirable déjà connu, (ii) incertitude sur le lien direct avec le médicament, (iii) notification chronophage, (iv) méconnaissance de l'obligation et des moyens de notifications, (v) manque de retour sur les notifications (102,104), (vi) faible niveau de gravité de l'évènement indésirable (106). Certaines interventions directement auprès des professionnels de santé ont permis d'améliorer en quantité et qualité les notifications des professionnels mais à petite échelle (102,107–109). L'ouverture des notifications en ligne pour les patients et les professionnels a permis de simplifier les démarches (110). En outre, de nouvelles pistes sont explorées pour générer des signaux à partir de notifications « involontaires » extraites des réseaux sociaux, des moteurs de recherche ou des forums (111–117).

3.2 Bases médico-administratives

3.2.1 Les bases médico-administratives françaises

Comme les systèmes de notifications spontanées n'incluent pas toujours d'informations spécifiques à la grossesse, il peut être intéressant d'explorer d'autres types de ressources pour la pharmacovigilance chez la femme enceinte. Les bases médico-administratives n'avaient initialement pas vocation à servir pour la recherche médicale. Néanmoins, elles contiennent tous les actes de soins remboursés afin de pouvoir procéder à l'enregistrement et au remboursement des actes pour les bénéficiaires. Dans les pays où les

soins ne sont pas remboursés par l'Etat pour toute la population, elles peuvent provenir de mutuelles privées comme par exemple aux Etats-Unis (118) en complément de la base de l'assurance maladie américaine Medicaid (119). La représentativité de ce type de données permet d'améliorer l'extrapolation des résultats. En France, la représentativité au sein de ces bases est assurée grâce à la couverture de la quasi-totalité de la population ou un échantillon aléatoire de cette population. En fonction des pays, le contenu de ces bases de données peut sensiblement varier puisqu'elles sont conditionnées par le remboursement des prestations. En plus des actes, certaines bases contiennent une quantité plus ou moins importante de données socio-démographiques telles que la date de naissance et de décès, le sexe ou le lieu de résidence. De plus, grâce aux différentes prescriptions de médicaments, consultations de spécialistes ou encore codes d'hospitalisation, il est possible de retracer les antécédents médicaux et les pathologies associées des sujets inclus dans la base de données. Des algorithmes spécifiques sont développés pour chaque base de données et en France, c'est le Réseau pour mieux utiliser les Données du Système national des données de santé (REDSIAM) (120) qui développe et collige des algorithmes pour identifier les différentes pathologies (121–123).

La base de données médico-administrative française est appelée le Système National des Données de Santé (SNDS) (124,125). Initialement restreinte aux 75% de la population couverte par le Régime Général (RG) de la Caisse Nationale de l'Assurance Maladie (CNAM), elle a vu entrer les bénéficiaires de la Mutualité Sociale Agricole (MSA) en 2010 puis ceux du Régime Social des Indépendants (RSI) en 2011 pour atteindre près de 85% de couverture des Français. Enfin, avec l'intégration des derniers régimes spéciaux dans le régime général comme par exemple celui des étudiants en 2019, la base se rapproche bientôt des 100% de couverture. Elle regroupe le Système National d'Information Inter-Régimes de l'Assurance Maladie (SNIIRAM), le Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) et la Base de Causes Médicales de Décès (BCMD). Elle archive un recul de 20 ans sur la totalité de la population française et aspire également à intégrer des données issues des mutuelles privées ainsi que des maisons départementales des personnes handicapées. Le SNIIRAM contient l'ensemble des consommations de soins, incluant les consultations de praticiens libéraux médicaux et paramédicaux, les médicaments remboursés délivrés en officine de ville, les transports médicaux pris en charge, les prélèvements biologiques, les examens

radiologiques etc. (126). Le PMSI contient les données relatives aux hospitalisations et notamment les codes de maladies selon la nomenclature de la Classification Internationale des maladies dans sa dixième révision (CIM-10) renseignés pour chaque admission. Il contient de plus les codes des actes médicaux et chirurgicaux réalisés au cours de l'hospitalisation selon la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM) qui est à la différence de la CIM-10 une codification française (127,128). Enfin la base du BCMD est gérée par le Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de Décès (CépiDc) de l'INSERM et s'occupe de colliger et d'analyser les certificats de décès (129–131). La valeur ajoutée du SNDS pour la recherche médicale en pharmacoépidémiologie a déjà été plusieurs fois mise en avant (132,133).

Depuis 2009, une extraction au 1/97^{ème} du SNIIRAM/PMSI est à disposition facilitée des chercheurs pour diminuer les délais importants nécessaires à l'obtention d'une extraction du SNDS. Cet échantillon s'appelle l'Echantillon Généraliste des Bénéficiaires (EGB) (134). Un individu qui bénéficie de l'assurance maladie se voit octroyer un Numéro d'Inscription au Répertoire des personnes physiques (NIR) ou plus simplement appelé numéro de sécurité sociale, composé de 13 chiffres suivi d'une clé de contrôle de 2 chiffres. Cette clé de contrôle est calculée selon l'algorithme de Luhn (135) à partir des 13 autres chiffres. Une des 97 clés possibles a été choisie aléatoirement et tous les individus la possédant se voient intégrés dans l'EGB donnant ainsi un échantillon aléatoire au 1/97^{ème} de la population française.

3.2.2 Intérêts et limites des bases médico-administratives

En France, les bases médico-administratives ont l'avantage de la quasi-exhaustivité à la fois en termes de population étudiée et de remboursements de soin. Elles permettent donc d'étudier un large spectre de problématiques et d'envisager une grande variété de plans d'analyses pour aborder ces dernières. Ainsi, des études descriptives peuvent s'intéresser à un phénomène de manière rétrospective, prospective ou transversale (136) ou encore étudier les variations de délivrance de médicaments au cours du temps ou en fonction des différentes zones géographiques (136). Outre les études descriptives, ces bases permettent également la réalisation d'études analytiques de type cohorte ou cas-témoins (137). Cependant à l'inverse des études épidémiologiques classiques où le recueil de

données médicales à propos du patient est important, les données cliniques et socio-démographiques sont ici très limitées.

Trois sources de biais peuvent affecter habituellement les études observationnelles épidémiologiques (138) : (i) Le biais de mesure de l'information, qu'il concerne l'exposition ou l'évènement ; (ii) Le biais de sélection des sujets en rapport avec des variables associées à l'exposition ou l'évènement ; (iii) Le biais de confusion dû à l'absence de nombreuses variables d'ajustement qui peuvent s'avérer être des facteurs de confusion ou des facteurs intermédiaires. Dans le cadre de la pharmacoépidémiologie, d'autres biais viennent compléter cette liste (138) : (i) Le biais protopathique (139,140), quand un médicament est initié ou arrêté à cause d'un des symptômes précurseurs de la maladie; (ii) Le biais d'indication (140,141), quand un médicament est prescrit dans le traitement de l'évènement d'intérêt ; (iii) Le biais par appauvrissement des personnes vulnérables (142–145) qui fait apparaître une exposition délétère comme protectrice ; (iv) Le biais de temps immortel (146–157), quand il existe lors du suivi d'une partie des sujets, une période au cours de laquelle la survenue de l'évènement est impossible ; (v) Le biais de temps non mesurable qui concerne des périodes au cours du suivi au cours desquelles l'exposition n'est pas mesurable (158–160). Le biais lié à la confusion non mesurée est celui qui pose de nombreuses difficultés en pharmaco-épidémiologie (161) et qui est celui qui génère beaucoup de travaux méthodologiques (162) puisqu'il est connu depuis longtemps (163) et a conduit des études à des conclusions erronées (138). L'importance de la prise en compte de ces biais au cours d'une étude basée sur une base médico-administrative dépend du médicament et du type d'effet indésirable qui font faire varier l'importance de chaque biais.

3.2.3 Détection de signal à partir des bases médico-administratives

La première manière d'utiliser les bases médico-administratives comme outil de pharmacovigilance a été d'adapter les méthodes de disproportionnalité pour des données longitudinales afin de profiter des données supplémentaires apportées par les données exhaustives de consommations et de survenue d'évènement, tout en gardant un type d'analyse déjà bien connu des autorités de surveillance. En 2010 et 2011, Choi et al. appliquent les méthodes des bases de notifications spontanées sur les bases médico-administratives et rapportent de bons résultats avec le « crude relative risk » (164,165). En parallèle Zorych *et al.* adaptent les méthodes bayésiennes utilisées sur les notifications

spontanées et parviennent à améliorer les résultats obtenus avec les autres méthodes (166) tandis que Schuemie *et al.* transposent le « Gamma Poisson Shrinker » pour en faire une méthode adaptée aux données longitudinales, le « Longitudinal Gamma Poisson Shrinker » (167).

Des études comparatives vont être publiées pour trouver la meilleure méthode à utiliser sur ce type de base de données pour la pharmacovigilance (168). Un groupe coopératif va notamment voir le jour, l'Observational Medical Outcomes Partnership (OMOP) et mener de nombreux travaux pour évaluer par simulation et sur données réelles, la pertinence des méthodes disponibles (169). Ces différents travaux repris par Ryan *et al.* (170,171) vont mettre en avant l'utilisation de méthodes auto-contrôlées comme la série de cas (172) et le score de propension en grande dimension (173) pour la détection de signal en pharmacovigilance à partir des bases médico-administratives (174). Initialement appliqués en pharmaco-épidémiologie, ces deux types d'approches ont l'avantage de prendre en compte une partie de la confusion non mesurée qui est importante dans ce type de base. Les méthodes auto-contrôlées prennent en compte la confusion non mesurée fixe dans le temps par l'utilisation des cas comme leurs propres témoins à des intervalles de temps différents. L'approche par score de propension en grande dimension vise à sélectionner à partir de la très grande quantité d'information enregistrée dans l'ensemble de la base (médicaments, pathologies, actes, etc) des variables constituant de bons proxies de facteurs de confusion non mesurés.

4 Objectifs de la thèse

La surveillance de l'utilisation du médicament au cours de la grossesse apparaît donc comme une nécessité afin d'identifier précocement les risques dus aux expositions médicamenteuses. Nous avons vu au cours de cette introduction que les bases médico-administratives étaient une ressource de choix pour la mise en place d'une détection de signal spécifique à la grossesse. Cependant l'exploitation de ce type de bases de données nécessite de prendre en compte de nombreuses sources de biais et notamment celui lié à l'absence de mesure d'un grand nombre de facteurs de confusion. Il est donc nécessaire de développer des outils statistiques de détection prenant en compte au mieux ce type de biais

en s'inspirant notamment des méthodes récemment développées en pharmaco-épidémiologie comme le score de propension en grande dimension.

L'objectif général de cette thèse était de développer une méthodologie permettant, à partir des bases médico-administratives, de procéder à une détection automatisée de signaux chez la femme enceinte. Les données considérées tout au long de ce travail sont celles de l'EGB.

Dans une première partie, nous avons étudié la consommation médicamenteuse chez les femmes enceintes françaises entre 2009 et 2014 afin de décrire les évolutions des délivrances de médicaments au cours du temps, et en s'intéressant plus particulièrement aux suppléments recommandés et aux médicaments contre-indiqués au cours de la grossesse.

Dans une seconde partie, nous avons développé une méthodologie de détection automatisée de signaux en nous appuyant sur les scores de propension et pronostiques en grande dimension pour minimiser la confusion inhérente aux bases médico-administratives et avons proposé un nouveau critère adapté à cette méthodologie pour améliorer la détection des signaux. Cette étude a été menée dans le cadre de l'augmentation du risque de naissances prématurées en lien avec des expositions médicamenteuses. L'évaluation de la méthodologie a bénéficié d'une expertise clinique et d'une exploitation approfondie de la littérature scientifique des signaux générés, ce qui a également permis la constitution d'une ressource documentée des signaux médicamenteux pour la prématurité.

Dans une troisième partie, nous avons mis en œuvre cette méthode automatique pour 20 pathologies spécifiques ou non de la grossesse. Nous avons également proposé une méthode d'annotation des signaux basée sur un requêtage automatique de la littérature scientifique.

AXE I :

ETAT DES LIEUX DE LA PRESCRIPTION DE MEDICAMENTS PENDANT LA GROSSESSE EN FRANCE ENTRE 2011 ET 2014 A PARTIR DES DONNEES DE L'EGB.

1 Introduction

Les Français font partie des grands consommateurs de médicaments dans le monde et notamment de certaines spécialités comme les antibiotiques (175) ou les anxiolytiques (176). Le marché du médicament représente en France 37.8 milliards d'euros en 2017 dont 82% sont remboursés aux patients (177). Des études anciennes (178) ou régionales (179) ont déjà montré, qu'en France, la consommation de médicaments au cours de la grossesse était élevée. Il était donc pertinent d'analyser l'évolution de la consommation médicamenteuse globale chez la femme enceinte grâce à la base de l'EGB depuis la dernière étude française sur le sujet, menée à partir de la base EFEMERIS (179) sur la période 2004-2008. En plus de la consommation globale, nous avons fait le choix d'étudier en détail les médicaments recommandés au cours de la grossesse (180) ainsi que les médicaments ayant un effet tératogène et/ou fœtotoxique les plus établis dans la littérature.

Le premier médicament recommandé au cours de la grossesse, dont la prescription doit débuter aussi tôt que possible - dès la période anté-conceptionnelle si le projet de grossesse est anticipé (181) – et jusqu'au 3^{ème} mois, est l'acide folique (182). Le Collège National des Gynécologues Obstétriciens Français (CNGOF) recommande donc la supplémentation des femmes en âge de procréer en période péri-conceptionnelle à raison de 0,4 mg/jour chez une femme sans facteur de risque d'anomalie de fermeture du tube neural et de 5 mg/jour chez les femmes à risque. Des études ont montré un bénéfice à la supplémentation en acide folique chez la femme enceinte en période péri-conceptionnelle avec une réduction des malformations du système nerveux central à type de spina bifida (182) ou dans la prévention des fœtus de petit poids pour l'âge gestationnel (183,184). En outre, il semble également y avoir un bénéfice à long terme avec une réduction de l'indice

de masse corporelle et du rythme cardiaque chez les enfants de 5-6 ans (183,185) et une diminution du risque de trouble du spectre autistique (186,187). Les résultats concernant un effet bénéfique sur le risque d'accouchement prématuré avant 37 SA sont moins homogènes et semblent montrer que cet effet serait limité aux expositions post conception (182,188,189).

La deuxième supplémentation recommandée en France, au cours de la grossesse, est celle en vitamine D. Elle est nécessaire à la fixation osseuse du calcium et est en quantité insuffisante chez les femmes enceintes, en particulier dans les périodes de faible ensoleillement et si la peau est colorée (190). Il est recommandé d'administrer 1 ampoule de vitamine D (100 000 UI) buvable à boire en milieu de grossesse (181). La dernière méta-analyse de la Cochrane de 2019 a listé les bénéfices de la supplémentation en vitamine D. Celle-ci semble diminuer le risque de prééclampsie, de diabète gestationnel, de petit poids de naissance et pourrait réduire le risque d'hémorragie du post-partum (191). Le déficit en vitamine D est de plus un facteur de risque d'accouchement prématuré selon Qin *et al.* qui au travers d'une méta analyse d'études observationnelles retrouvent un odds ratio (OR) de 1.29 [1.16-1.45] en cas de déficit. Pour le nouveau-né, la supplémentation en vitamine D a été démontrée comme un facteur de diminution significative des épisodes d'hypocalcémie néonatale (192).

D'autres traitements sont recommandés chez la femme enceinte selon la situation. En premier lieu, il nous semblait intéressant d'évaluer l'évolution de la couverture vaccinale contre la grippe dans un contexte d'hésitation vaccinale. Cette vaccination est sans danger pendant la grossesse (193–198) alors que si la grippe survient au cours de la grossesse, le taux de pneumonie, les taux d'hospitalisation en unité de soin intensif et de mortalité maternelle augmentent (199). De plus, du côté fœtal, les taux d'accouchements prématurés et de mortalité sont augmentés (200). Les résultats concernant l'amélioration des issues de grossesse par la vaccination sont hétérogènes (198,201). Enfin, le vaccin contre la grippe protège la future mère et son nouveau-né durant ses 6 premiers mois de vie, période pendant laquelle il ne peut pas être vacciné, par passage transplacentaire des anticorps maternels (202).

Physiologiquement, au cours de la grossesse, les besoins en fer augmentent pour couvrir les besoins fœtaux et la synthèse de l'hémoglobine maternelle. L'adaptation du mécanisme

d'absorption intestinale fait ralentir le transit pour permettre une meilleure assimilation du fer consommé dans l'alimentation mais celle-ci peut être insuffisante pour couvrir tous les besoins et peut entraîner une anémie gestationnelle quand le taux d'hémoglobine chute sous le seuil de 11g/l. Celle-ci est souvent aggravée par l'augmentation physiologique progressive du volume plasmatique de la femme enceinte (203). Cette anémie est source d'asthénie chez la femme enceinte (204). Elle entraîne vis-à-vis du fœtus un risque augmenté d'accouchement prématuré (205–207) et de restriction de croissance intra-utérin (RCIU) (208). De plus, l'accouchement est un évènement à risque hémorragique et une anémie préexistante est un facteur de risque de gravité d'un épisode d'hémorragie du post-partum (209). La supplémentation en fer per os est le traitement de première intention en cas d'anémie ferriprive.

La dernière recommandation que nous avons souhaité inclure dans ce travail est la prévention systématique de l'allo-immunisation rhésus fœto-maternel par l'administration prophylactique d'immunoglobuline anti-D au cours du 7^{ème} mois de la grossesse (210). La prévalence des femmes de rhésus négatif est autour de 15% (211). Cette pathologie se caractérise par la présence, dans la circulation sanguine, d'anticorps dirigés contre les antigènes portés par les hématies de rhésus positifs du fœtus qui provoquent progressivement une anémie fœtale potentiellement grave. Afin de prévenir cette l'allo-immunisation anti-D, l'injection d'immunoglobuline humaine permet de couvrir la période à risque de la fin de grossesse et de l'accouchement en laissant les immunoglobulines se fixer sur les hématies fœtales transmises avant la réaction immunitaire maternelle (212).

Concernant les molécules potentiellement à risque pendant la grossesse, les antiépileptiques peuvent être nécessaires pour traiter des épilepsies sévères au cours de la grossesse. Le risque tératogène des antiépileptiques varie beaucoup d'une molécule à une autre (Annexe III). Les malformations touchent en particulier le système nerveux et le squelette. Nous avons également choisi d'évaluer la fréquence d'exposition des autres molécules tératogènes connues (Annexe I). Nous avons souhaité détailler la délivrance des molécules fœtotoxiques telles que la famille d'antibiotiques des cyclines, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et le couple inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC)/antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (Sartans) (Annexe II). Ces

médicaments sont susceptibles d'avoir un effet délétère sur le système cardio-vasculaire pour les AINS, le système rénal pour les IEC/Sartans et la dentition pour les cyclines.

Parmi les facteurs influençant la consommation de médicaments en population générale, on retrouve le niveau socio-économique pour lequel on montre une augmentation de la délivrance de médicaments et une augmentation des pathologies chroniques dans les milieux défavorisés (213). Tuppin *et al.* (214), ont montré que l'accès à la Couverture Maladie Universelle Complémentaire (CMU-C), donnée disponible dans l'EGB, peut être utilisé comme intermédiaire du niveau socio-économique. En France, tous les individus, qui en font la demande, bénéficient d'une couverture de leurs dépenses de santé mais elle peut revêtir plusieurs formes. Le niveau de base est la protection universelle maladie qui rembourse une partie des soins aux personnes ayant un revenu supérieur à un seuil défini selon la composition du foyer, l'autre partie étant à la charge des mutuelles privées. Les personnes ayant des revenus inférieurs à ce seuil peuvent bénéficier de la CMU-C qui va prendre en charge la part complémentaire et permettre un remboursement complet des frais de santé. A noter qu'entre la réalisation de l'étude et la rédaction du manuscrit, la CMU-C a changé de nom pour devenir la Complémentaire Santé Solidaire (CSS).

Les objectifs de cette étude étaient donc de dresser un état des lieux de la consommation médicamenteuse des femmes enceintes françaises entre 2011 et 2014 et d'étudier à la fois les évolutions temporelles des expositions à risque pour les principales molécules tératogènes et foetotoxiques mais également les variations dans les délivrances des médicaments recommandés au cours de la grossesse. Elle avait comme objectif secondaire d'analyser l'effet du niveau de revenu, via le proxy de la CMU-C, sur la consommation médicamenteuse.

2 Matériel et méthodes

2.1 Algorithme de sélection des patientes

Afin d'assurer la plus grande exhaustivité des données, nous avons restreint l'analyse à la période 2011-2014, 2011 étant la date à laquelle la MSA et le RSI ont rejoint le RG dans le SNIIRAM. L'EGB est constitué de deux sous-bases, celle du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) qui contient les codes d'hospitalisation et la base de prestations qui contient les consommations médicamenteuses. Afin de repérer les

grossesses, nous avons utilisé l'accouchement ou l'expulsion, repérable dans la base du PMSI grâce aux codes d'hospitalisation. Nous sommes partis d'un algorithme simple basé sur les codes CIM-10 des résumés d'hospitalisation contenant les codes Z37, Z3900 et les codes compris entre O00-O05 et O80-O84. Puis, afin de rendre l'algorithme plus exhaustif, nous nous sommes inspirés de l'algorithme de l'ANSM publié dans son rapport concernant la faisabilité de la surveillance des expositions au valproate à partir de la base du SNIIRAM (215). Cet algorithme a depuis été publié par Blotière et al. en 2018 (216). Dans celui-ci, on retrouve les mêmes codes CIM-10 que nous avons construits empiriquement mais y figurent en plus les codes CCAM afin de capturer des accouchements dont les résumés en CIM-10 auraient été mal renseignés. Nous avons choisi d'exclure les grossesses aboutissant à une interruption volontaire de grossesse (IVG) car on peut penser que le comportement de précaution vis-à-vis de l'embryon n'est pas le même que pour une femme ayant le souhait de sa grossesse. Pour cela nous avons exclu le code O05 « Autres formes d'avortement » qui ne permettait pas de faire la différence entre les IVG et les interruptions médicales de grossesse (IMG) que nous souhaitions garder. Nous avons également vérifié pour chaque code O04 « Avortement médical », puisqu'il regroupe à la fois les IMG et les IVG, la présence conjointe d'un code O35 « Soins maternels pour anomalie et lésion fœtales, connues ou présumées » ou d'un code O28 « Résultats anormaux constatés au cours de l'examen prénatal systématique de la mère » qui sont les associations recommandées pour le codage des IMG. Finalement, l'algorithme retenu est disponible dans le Tableau 2.

Tableau 2 : Algorithme de sélection des grossesses dans le PMSI utilisé dans notre étude

Accouchements	
<u>Diagnostiques d'hospitalisation*</u>	
Z37	Résultat de l'accouchement
Z3900	Soins et examens immédiatement après un accouchement hors d'un établissement de santé
O80	Accouchement unique et spontané
O81	Accouchement unique par forceps et ventouse
O82	Accouchement unique par césarienne
O83	Autres accouchements uniques avec assistance
O84	Accouchements multiples
<u>Actes CCAM</u>	
JQGD010	Accouchement céphalique unique par voie naturelle, chez une primipare
JQGD012	Accouchement céphalique unique par voie naturelle, chez une multipare
JQGD004	Accouchement unique par le siège par voie naturelle, chez une primipare
JQGD001	Accouchement unique par le siège par voie naturelle, chez une multipare
JQGD003	Accouchement unique par le siège par voie naturelle avec petite extraction, chez une primipare
JQGD008	Accouchement unique par le siège par voie naturelle avec petite extraction, chez une multipare
JQGD013	Accouchement unique par le siège par voie naturelle avec grande extraction, chez une primipare
JQGD005	Accouchement unique par le siège par voie naturelle avec grande extraction, chez une multipare
JQGD002	Accouchement multiple par voie naturelle, chez une primipare
JQGD007	Accouchement multiple par voie naturelle, chez une multipare
JQGA002	Accouchement par césarienne programmée, par laparotomie
JQGA004	Accouchement par césarienne en urgence en dehors du travail, par laparotomie
JQGA003	Accouchement par césarienne au cours du travail, par laparotomie
JQGA005	Accouchement par césarienne, par abord vaginal
Interruptions de grossesse	
<u>Diagnostiques d'hospitalisation*</u>	
O04 et	Avortement médical
O35	Soins maternels pour anomalie et lésion fœtales, connues ou présumées
O28	Résultats anormaux constatés au cours de l'examen prénatal systématique de la mère
<u>Diagnostiques d'hospitalisation*</u>	
O03	Avortement spontané
Grossesses extra-utérines	
<u>Diagnostiques d'hospitalisation*</u>	
O00	Grossesse extra-utérine
<u>Actes CCAM</u>	
JJFA001	Salpingectomie partielle ou totale pour grossesse extra-utérine, par laparotomie
JJFC001	Salpingectomie partielle ou totale pour grossesse extra-utérine, par coelioscopie
JJJA002	Expression tubaire pour évacuation tubo abdominale de grossesse extra-utérine, par laparotomie
JJJC002	Expression tubaire pour évacuation tubo abdominale de grossesse extra-utérine, par coelioscopie
JJLJ001	Injection intra ovulaire d'agent pharmacologique pour grossesse extra-utérine, par voie transvaginale avec guidage échographique
JJPA001	Salpingotomie avec aspiration de grossesse extra-utérine, par laparotomie
JJPC001	Salpingotomie avec aspiration de grossesse extra-utérine, par coelioscopie
JQGA001	Extraction de grossesse extra-utérine abdominale au-delà de 13 semaines d'aménorrhée, par laparotomie
Autres types de grossesses	
<u>Diagnostiques d'hospitalisation*</u>	
O01	Môle hydatiforme
O02	Autres produits anormaux de la conception

*Les codes CIM-10 ont été sélectionnés à partir des diagnostics principaux, associés ou reliés.

Selon l'INSEE en 2016, 0.6% des accouchements extrahospitaliers ont lieu en dehors d'une structure de soin. En dehors des situations où il y a un refus de l'hospitalisation, même si l'accouchement a lieu en dehors d'un établissement, la patiente est hospitalisée avec son nouveau-né dans un service de maternité pour son séjour post-partum habituel et sera donc enregistrée dans le PMSI. Cela signifie que cet algorithme est susceptible de détecter la quasi-totalité des accouchements intra et extrahospitaliers.

Un principe de construction de l'EGB est que les individus sélectionnés qui intègrent la base n'en sont jamais exclus. De plus, il est alimenté d'année en année par les données disponibles pour ces individus. Cependant dans le cas où un individu quitte un des 3 régimes principaux pour rejoindre un des régimes minoritaires, il reste alors dans l'EGB mais ses consommations de soins n'apparaissent plus dans le SNIIRAM et donc dans l'EGB. Afin de nous assurer que les patientes pour lesquelles aucune consommation médicamenteuse n'est disponible ne relèvent de ce cas de figure, nous avons filtré les patientes pour ne choisir que celles qui avaient eu au moins une consommation de soin remboursée au cours de leur grossesse. En effet, la grossesse est une période particulière où les femmes sont amenées à voir un médecin ou une sage-femme de manière mensuelle et à réaliser des examens obligatoires comme certaines prises de sang ou conseillés comme les échographies. Ainsi, si une femme ne possède au cours de sa grossesse aucun remboursement de prestation de soins quel qu'il soit, consultation, médicament, bilan biologique ou encore transport médicalisé par exemple alors il paraît peu probable qu'elle soit au moment de sa grossesse couverte par l'un des régimes inclus dans l'EGB à cette période.

Afin de limiter le nombre des grossesses non diagnostiquées et donc non connues par les patientes, nous avons fait le choix de n'inclure que les grossesses d'au moins 10 SA. Le déni de grossesse est prévu dans la CIM-10 sous le code Z33 « Grossesse constatée fortuitement » mais n'est presque pas codé dans le PMSI et ne permet pas d'être utilisé. Nous avons donc minimisé ces grossesses méconnues en plaçant le seuil à 10 SA mais notre échantillon contient probablement des dénis de grossesses tardifs. La fréquence est estimée à 1/600 grossesses pour une découverte après le premier trimestre (217).

2.2 Imputation de l'âge gestationnel

Dans la plupart des bases américaines, la date des dernières règles (DDR) n'est pas connue et des algorithmes d'imputation de l'âge gestationnel en fonction des codes CIM-10 existent (218). En France, l'âge gestationnel est normalement renseigné dans le PMSI pour tout accouchement. Quand l'âge gestationnel n'est pas directement renseigné, la DDR peut être renseignée à la place. On retrouve ce cas pour les grossesses se terminant avant que l'échographie du premier trimestre ait fixé définitivement la date de début de grossesse à partir de laquelle l'âge gestationnel en SA est calculé. Certaines grossesses dans le PMSI ne contenaient aucune date permettant de dater la grossesse ou alors une unique DDR mais aberrante. Ces patientes ont été exclues de l'étude. Quand la DDR était connue dans des bornes compatibles avec une durée de grossesse, mais pas l'âge gestationnel, nous avons estimé un modèle linéaire à partir des données des grossesses possédant les deux dates afin de pouvoir estimer puis imputer un âge gestationnel à partir de la DDR. Dans l'EGB, comme l'AG est renseigné en semaines révolues, nous avons ajouté à chaque grossesse un nombre aléatoire de jours compris entre 0 et 6 pour ne pas sous-estimer la durée des grossesses.

2.3 Données

Afin de voir les évolutions de la consommation de médicaments au cours de la grossesse, nous avons choisi de diviser la grossesse en 3 trimestres notés par la suite T_1 pour le premier trimestre de la grossesse, T_2 pour le deuxième et T_3 pour le dernier. La division suit les pratiques habituelles avec T_1 de la conception jusqu'à la fin de la 13^{ème} SA. T_2 couvre la période entre la 14^{ème} SA et la fin de 26^{ème} SA. T_3 commence à la 27^{ème} SA et se termine au jour de l'accouchement. Pour pouvoir estimer les changements de délivrances médicamenteuses après le début de la grossesse, nous avons inclus le trimestre précédent le début de la grossesse que nous avons appelé T_0 d'une durée de 13 semaines comme les autres.

Les informations enregistrées dans le SNIIRAM pour les médicaments délivrés sont nombreuses et incluent le nombre de boîtes ou le taux de remboursement. Le médicament est identifié par le Code Identifiant de Présentation (CIP) à 13 chiffres qui est mentionné dans la décision d'autorisation de mise sur le marché de toute spécialité pharmaceutique. Le code CIP est le niveau de granularité maximum pour un médicament qui est différent pour une même molécule en fonction du dosage, de la forme galénique ou de la marque du

fabricant. Ce code CIP peut être converti selon la classification Anatomique, Thérapeutique et Chimique (ATC) pour obtenir un niveau de granularité moins fin, plus adapté à notre objectif de description des médicaments consommés. Dans l'EGB les codes ATC pour chaque médicament sont donnés avec deux niveaux hiérarchiques différents : le niveau 2 et le niveau 5 (Tableau 3). Pour l'objectif de décrire la consommation médicamenteuse globale, nous avons décidé de mener l'étude au niveau 2 de l'ATC (ATC2) afin d'explorer les grandes familles thérapeutiques. Pour l'étude des médicaments à risque et les médicaments recommandés, nous sommes descendus au niveau 5 de l'ATC (ATC5) pour isoler les médicaments souhaités. Nous avons considéré qu'une délivrance de médicament suffisait à considérer la femme enceinte comme exposée pour le trimestre considéré.

Tableau 3 : Classification ATC. Les niveaux 2 et 5 sont directement disponibles dans l'EGB

Niveau	Modèle	Signification	Exemple
1 ^{er}	A	Groupe anatomique principal	N : Système nerveux
2 ^{ème}	A00	Groupe thérapeutique principal	N02 : Analgésiques
3 ^{ème}	A00A	Sous-groupe thérapeutique/pharmacologique	N02B : Autres antalgiques et antipyrétiques
4 ^{ème}	A00AA	Sous-groupe chimique/thérapeutique/pharmacologique	N02BE : Anilides
5 ^{ème}	A00AA00	Principe actif individuel ou association de principes actifs	N02BE01 : Paracétamol

Concernant le statut CMU-C, celui-ci est renseigné pour toutes les prestations. Ce statut étant variable au cours de la vie en fonction des revenus des individus, nous avons choisi de considérer qu'une femme enceinte bénéficiait de la CMU-C dès l'instant qu'au moins un de ses remboursements de soin avait été pris en charge par la CMU-C au cours de la période d'étude (T₀ à T₃).

2.4 Analyse statistique

Pour les statistiques descriptives de la population, nous avons présenté les médianes et leurs intervalles interquartiles. Pour évaluer l'exposition globale aux médicaments, nous avons calculé au cours de chaque grossesse le nombre de médicaments remboursés différents (codés en ATC5). Cela nous a permis de présenter la médiane et l'intervalle interquartile du nombre de médicaments différents en fonction des années. Le test de Kruskal-Wallis nous a permis de tester l'évolution des médianes au cours du temps. Pour

présenter l'exposition aux grandes familles ATC2 et aux médicaments ATC5, nous avons utilisé la grossesse comme unité exposée. Pour chaque année, la prévalence pour une famille ATC est le nombre total de grossesses exposées au moins une fois durant l'un des 4 trimestres sur le nombre de grossesses totales cette année-là. Pour présenter l'exposition par trimestre pour les 4 années, nous avons utilisé le trimestre comme unité exposée : chaque grossesse est divisée en 4 périodes indépendantes. Ainsi, une femme qui accouche au cours du 2^{ème} trimestre, ne comptera pas dans le dénominateur total de l'exposition du 3^{ème} trimestre. Pour les expositions rares, nous présentons le nombre de femmes exposées au cours du trimestre et non un taux. Afin de tester la significativité des évolutions au cours du temps ou au cours de la grossesse, nous avons utilisé le test du χ^2 de tendance, plus adapté pour les variables ordinales. Le test du χ^2 habituel a été utilisé pour tester la différence entre le groupe bénéficiant de la CMU-C et celui n'en bénéficiant pas. Pour les figures détaillant les délivrances pour les médicaments recommandés et les médicaments à risques, les délivrances sont exprimées en pourcentage par année et par trimestre quand les fréquences de délivrances étaient suffisantes ou en effectifs quand les fréquences de délivrances étaient trop faibles. Les colonnes et lignes totales des tableaux sont les sommes des patientes ayant eu au moins 1 délivrance sur l'année quel que soit le trimestre (colonne) ou le trimestre quel que soit l'année (ligne). Toutes les analyses de cette étude ont été réalisées avec le logiciel R (v3.2.3).

3 Résultats

3.1 Description de l'échantillon

Nous avons extrait 30 570 grossesses dans le PMSI entre le 1^{er} janvier 2011 et le 31 décembre 2014. Nous avons ensuite exclu les 750 grossesses pour lesquelles nous n'avions ni DDR ni AG pour arriver à un total de 29 855 grossesses. Nous avons ensuite exclu les 1089 grossesses dont la durée était inférieure à 10 SA et les 275 grossesses pour lesquelles nous suspicions un défaut de suivi dans l'EGB en l'absence de remboursement de prestation de soins au cours de la période d'étude. Comme illustré dans le diagramme de flux (Figure 2), nous avons retenu 28 491 grossesses. Ces grossesses se répartissent de manière homogène à travers les années avec, de 2011 à 2014, 7041, 7089, 7219 et 7142 grossesses annuelles, respectivement. Avec en France presque 800 000 accouchements par an (219), le nombre

de grossesses obtenu avec les critères d'exclusion retenus est cohérent avec un échantillon au 1/97^{ème} de la population française.

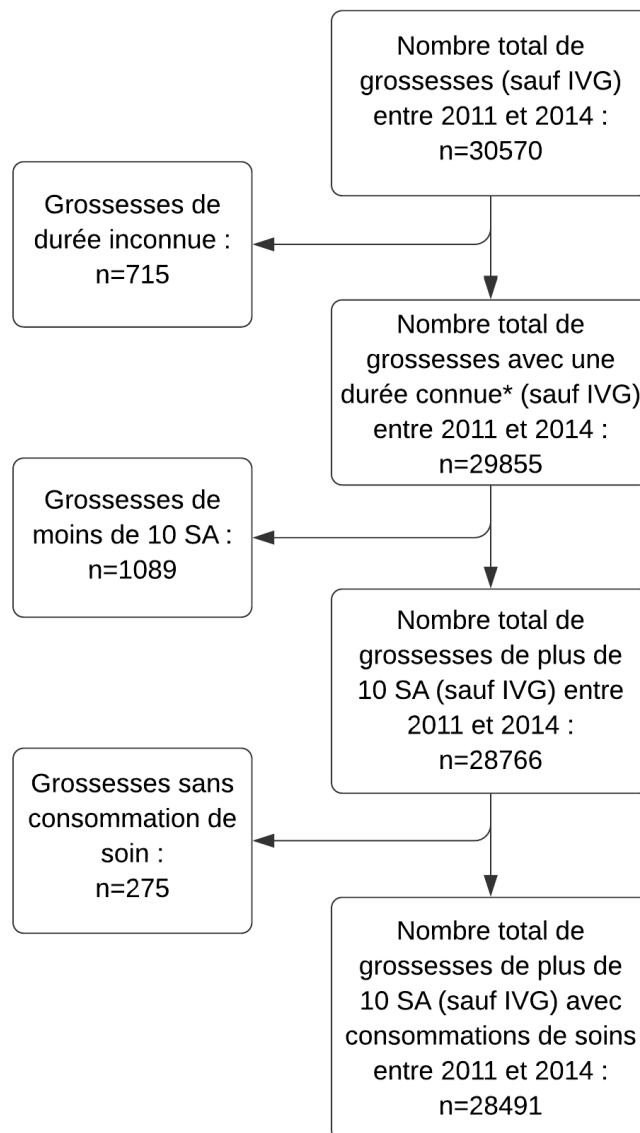


Figure 2 : Diagramme de flux.

*Incluant 662 femmes dont l'âge gestationnel a été imputé à partir de la date des dernières règles selon le modèle $y=0.11x+8.01$

Concernant les caractéristiques de l'échantillon, l'âge maternel à l'accouchement médian était de 30 [27-34] ans (Figure 3). Le terme médian d'accouchement était de 39 [38-40] SA (Figure 4). Étant donné que la période couvrait 4 années, certaines femmes ont accouché plusieurs fois dans l'intervalle ; elles sont 3509 (12.3%) à avoir accouché 2 fois, 191 (0.007%), à avoir accouché 3 fois et 6 à avoir accouché 4 fois.

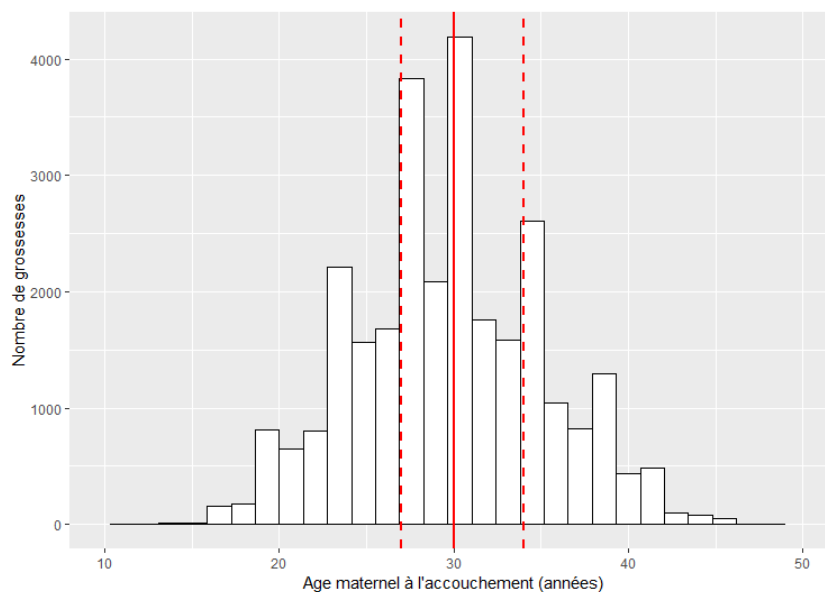


Figure 3 : Distribution des âges maternels dans l'échantillon.
La médiane est indiquée d'un trait plein rouge et les bornes de l'intervalle interquartiles en pointillés.

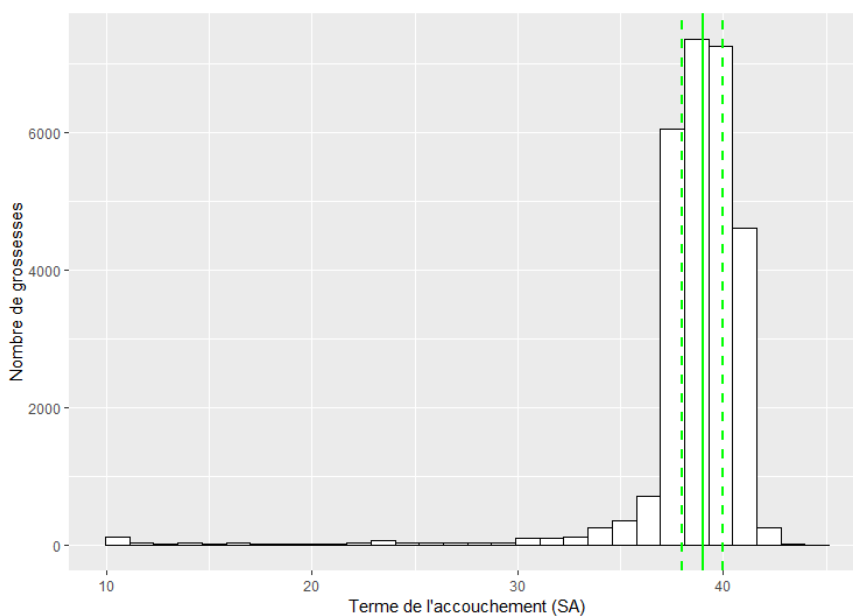


Figure 4 : Distribution des termes d'accouchement dans l'échantillon.
La médiane est indiquée d'un trait plein vert et les bornes de l'intervalle interquartiles en pointillés.

3.2 Evolution dans le temps des expositions

Le nombre médian de médicaments par grossesse est particulièrement stable au cours des 4 années avec 9 [5-13] médicaments princeps différents correspondants à 8 [5-12] codes ATC5. Dans le Tableau 4 sont ordonnées les 20 classes thérapeutiques (ATC2) les plus délivrées en officine aux femmes de notre échantillon au cours des 4 années de l'étude. Les préparations antianémiques (B03) sont la classe ATC2 la plus délivrée et concernent 72.5%

des grossesses. Ces préparations antianémiques (B03) correspondent à des suppléments en fer (66%) et en acide folique (33%). 72% des grossesses ont eu une délivrance d'antalgiques (N02) (paracétamol : 87%, aspirine 4% et codéine 3%). La troisième classe thérapeutique contient les médicaments utilisés dans le traitement des troubles gastro-intestinaux (A03). Le plus prescrit est le phloroglucinol plus connu sous le nom princeps Spasfon® qui représente 69%. Viennent ensuite la dompéridone avec 14% et le métoclopramide avec 13%. Les antibiotiques (J01) arrivent en quatrième position avec l'amoxicilline pour 40% des prescriptions, la combinaison amoxicilline et acide clavulanique pour 12% et la cefixime pour 7%. Les vitamines (A11) représentent la cinquième classe de médicaments les plus délivrés. Elle est majoritairement représentée par la vitamine D (97%), l'acide folique et la vitamine B9 étant classés dans la famille des préparations antianémiques (B03).

Les variations de délivrances au sein de chaque classe ATC2 au cours de la période 2011-2014 sont détaillées dans le Tableau 4. Le niveau de délivrance des vitamines (A11) augmente de 10% entre 2011 et 2014 du fait d'une progression de la délivrance de vitamine D et celui des préparations antianémiques (B03) augmente de 4% du fait de la progression de la délivrance d'acide folique. Les autres augmentations sont moins marquées mais significatives sur la période. Parmi elles, on retrouve les protecteurs gastriques (A02) (+1.8%), les antiseptiques (D08) (+1.5%), les corticostéroïdes (H02) (+1.8%), les antiémétiques (B03) (+2%) et enfin l'homéopathie (+2.4%). Dans le même temps, d'autres expositions diminuent entre 2011 et 2014 : les médicaments utilisés dans les troubles gastro-intestinaux (A03) (-2.6%), les antibiotiques (J01) (-3.7%), les anti-infectieux et antiseptiques gynécologiques (G01) (-3.4%), les préparations nasales (R01) (-8.5%), les traitements du rhume (R05) (-4.3%) et enfin les préparations stomatologiques (A01) (-1.6%).

Tableau 4: Taux de délivrance des 20 classes thérapeutiques (ATC2) les plus prescrites pour chaque année au sein de l'EGB entre 2011 et 2014. Les familles sont rangées par ordre décroissant de délivrance globale sur les 4 années. En vert sont représentées les familles dont les délivrances augmentent et en orange celles qui diminuent au cours du temps. *Les p-values sont celles du test du χ^2 de tendance sur les 4 années. **Les médicaments homéopathiques ne sont pas dans la classification ATC.

Rang	Code ATC	Libellé ATC	2011 (n=7041)	2012 (n=7089)	2013 (n=7219)	2014 (n=7142)	2011-2014 (n=28491)	p*
1	B03	Préparations antianémiques	4990(70,9%)	5058(71,3%)	5261(72,9%)	5336(74,7%)	20645(72,5%)	<0.001
2	N02	Analgésiques	5076(72,1%)	5071(71,5%)	5246(72,7%)	5126(71,8%)	20519(72%)	0.91
3	A03	Médicaments pour les troubles fonctionnels gastrointestinaux	4456(63,3%)	4456(62,9%)	4482(62,1%)	4335(60,7%)	17729(62,2%)	<0.001
4	J01	Antibactériens à usage systémique	3704(52,6%)	3678(51,9%)	3632(50,3%)	3489(48,9%)	14503(50,9%)	<0.001
5	A11	Vitamines	2981(42,3%)	3235(45,6%)	3552(49,2%)	3729(52,2%)	13497(47,4%)	<0.001
6	A02	Médicaments pour les troubles de l'acidité	2979(42,3%)	3127(44,1%)	3163(43,8%)	3152(44,1%)	12421(43,6%)	<0.001
7	G01	Antiinfectieux et antiseptiques à usage gynécologique	2607(37%)	2452(34,6%)	2414(33,4%)	2397(33,6%)	9870(34,6%)	<0.001
8	R01	Préparations nasales	2703(38,4%)	2490(35,1%)	2425(33,6%)	2137(29,9%)	9755(34,2%)	<0.001
9	D01	Antifongiques à usage dermatologique	1991(28,3%)	1983(28%)	1991(27,6%)	2027(28,4%)	7992(28,1%)	0.96
10	R05	Médicaments du rhume et de la toux	2146(30,5%)	1945(27,4%)	2017(27,9%)	1868(26,2%)	7976(28%)	<0.001
11	M01	Antiinflammatoires et antirhumatismaux	1528(21,7%)	1598(22,5%)	1553(21,5%)	1530(21,4%)	6209(21,8%)	0.25
12	G03	Hormones sexuelles et modulateurs de la fonction génitale	1457(20,7%)	1544(21,8%)	1553(21,5%)	1525(21,4%)	6079(21,3%)	0.30
13	A06	Laxatifs	1084(15,4%)	1134(16%)	1158(16%)	1163(16,3%)	4539(15,9%)	0.09
14	D08	Antiseptiques et désinfectants	1027(14,6%)	1102(15,5%)	1139(15,8%)	1147(16,1%)	4415(15,5%)	0.01
15	H02	Corticoïdes à usage systémique	979(13,9%)	1137(16%)	1194(16,5%)	1119(15,7%)	4429(15,5%)	<0.001
16	R06	Antihistaminiques à usage systémique	1055(15%)	1063(15%)	1107(15,3%)	1123(15,7%)	4348(15,3%)	0.11
17	A04	Antiémétiques et antinauséux	785(11,1%)	899(12,7%)	1066(14,8%)	934(13,1%)	3684(12,9%)	<0.001
18	A01	Préparations stomatologiques	929(13,2%)	895(12,6%)	797(11%)	829(11,6%)	3450(12,1%)	<0.001
19	D07	Corticoïdes, préparations dermatologiques	788(11,2%)	784(11,1%)	787(10,9%)	775(10,9%)	3134(11%)	0.42
20	NA**	Homéopathie	638(9,1%)	740(10,4%)	793(11%)	818(11,5%)	2989(10,5%)	<0.001

Tableau 5 : Taux de délivrances pour chaque trimestre des 21 classes thérapeutiques (ATC2) les plus prescrites pour la totalité de la période 2011-2014 au sein de l'EGB. Les familles sont rangées par ordre décroissant de délivrance globale sur les 4 trimestres. En vert sont représentées les familles dont les délivrances augmentent et en orange celles qui diminuent au cours du temps. Les p-values du χ^2 de tendance sont toutes <0.001. *Les médicaments homéopathiques ne sont pas dans la classification ATC. **Nombre total de trimestres étudiés.

Rang	Code ATC	Libellé ATC	T0 (n=28491)	T1 (n=28491)	T2 (n=28081)	T3 (n=27242)	TOTAL** (n=112305)
1	B03	Préparations antianémiques	7827(27.5%)	14710(51.6%)	15970(56.9%)	22198(81.5%)	60705(54.1%)
2	N02	Analgésiques	13676(48%)	18098(63.5%)	16930(60.3%)	10650(39.1%)	59354(52.9%)
3	A03	Médicaments pour les troubles fonctionnels gastrointestinaux	4754(16.7%)	16888(59.3%)	11012(39.2%)	8956(32.9%)	41610(37.1%)
4	J01	Antibactériens à usage systémique	8550(30%)	7536(26.5%)	7712(27.5%)	5521(20.3%)	29319(26.1%)
5	A02	Médicaments pour les troubles de l'acidité	3423(12%)	5859(20.6%)	7939(28.3%)	10326(37.9%)	27547(24.5%)
6	G01	Antiinfectieux et antiseptiques à usage gynécologique	1931(6.8%)	3615(12.7%)	5691(20.3%)	6164(22.6%)	17401(15.5%)
7	A11	Vitamines	1112(3.9%)	1612(5.7%)	7431(26.5%)	6399(23.5%)	16554(14.7%)
8	R01	Préparations nasales	4312(15.1%)	4629(16.3%)	4434(15.8%)	2698(9.9%)	16073(14.3%)
9	G03	Hormones sexuelles et modulateurs de la fonction génitale	10111(35.5%)	5113(18%)	532(1.9%)	237(0.9%)	15993(14.2%)
10	D01	Antifongiques à usage dermatologique	2018(7.1%)	2961(10.4%)	4069(14.5%)	3698(13.6%)	12746(11.4%)
11	R05	Médicaments du rhume et de la toux	2548(8.9%)	3462(12.2%)	3466(12.3%)	2211(8.1%)	11687(10.4%)
12	M01	Antiinflammatoires et antirhumatismaux	6441(22.6%)	1528(5.4%)	384(1.4%)	127(0.5%)	8480(7.6%)
13	H03	Médicaments de la thyroïde	1702(6%)	2138(7.5%)	2228(7.9%)	2007(7.4%)	8075(7.2%)
14	R03	Médicaments pour les syndromes obstructifs des voies aériennes	2141(7.5%)	2084(7.3%)	2155(7.7%)	1510(5.5%)	7890(7%)
15	R06	Antihistaminiques à usage systémique	3230(11.3%)	1742(6.1%)	1577(5.6%)	1071(3.9%)	7620(6.8%)
16	A06	Laxatifs	873(3.1%)	2247(7.9%)	2275(8.1%)	1847(6.8%)	7242(6.5%)
17	N05	Psycholeptiques	2750(9.7%)	1538(5.4%)	1177(4.2%)	1040(3.8%)	6505(5.8%)
18	H02	Corticoïdes à usage systémique	2425(8.5%)	1470(5.2%)	1407(5%)	1133(4.2%)	6435(5.7%)
19	D08	Antiseptiques et désinfectants	1692(5.9%)	1397(4.9%)	1471(5.2%)	1610(5.9%)	6170(5.5%)
20	S01	Médicaments ophtalmologiques	1883(6.6%)	1231(4.3%)	999(3.6%)	740(2.7%)	4853(4.3%)
21	NA*	Homéopathie	424(1.5%)	1030(3.6%)	1382(4.9%)	1983(7.3%)	4819(4.3%)

3.3 Evolution au cours de la grossesse des expositions

Le nombre médian d'ATC7 différents délivrés est de 4 [2-6] à T₀, 3 [2-5] à T₁, 3 [2-5] à T₂, et 3 [2-5] à T₃. Quand on prend les trois trimestres de grossesse ensemble T₁, T₂ et T₃, on obtient une délivrance de 6 [4-9] ATC différents au cours de la grossesse. Les évolutions des dispensations de médicaments au cours de la grossesse montrent différentes tendances intéressantes (Tableau 5). On remarque en premier des augmentations continues entre T₀ et T₃ comme les préparations antianémiques (B03) qui passent de 27.5% d'exposées en période anté-conceptionnelle à plus de 81.5% en fin de grossesse. Avec une augmentation moins marquée mais aussi continue, les médicaments contre l'acidité gastrique (A02) augmentent de 12% à 37.8% et les antiseptiques gynécologiques (G01) passent de 6.8% à 22.3%. La prescription d'homéopathie a la même évolution à un niveau d'exposition plus faible avec 1.5% avant la conception et 7.3% en fin de grossesse. D'autres médicaments n'ont pas ce schéma d'exposition croissante tout au long de la période. Les antalgiques (N02), par exemple connaissent une augmentation entre T₀ et T₁ avec +15% avant d'initier une décroissance à T₂ qui s'accroît à T₃. On observe le même comportement avec la délivrance de médicaments pour les troubles gastro-intestinaux (A03) dont la délivrance double entre T₀ et T₁ pour atteindre 60% avant de diminuer à T₂ et d'être divisée par deux en T₃ par rapport à T₁. Le comportement de la famille des vitamines (A11) est différent avec une augmentation brutale à T₂ avec une exposition multipliée par 5 qui est maintenue à T₃.

A l'inverse, des familles voient leur délivrance chuter en même temps que la grossesse progresse (Tableau 5). Par exemple, la famille des médicaments hormonaux (G03), principalement représentée par les contraceptifs, voit sa délivrance chuter brutalement entre T₀ et T₂ (35.5%, 18%, 1.9%) pour atteindre moins de 1% à T₃. L'autre exemple concerne la famille des anti-inflammatoires (M01) qui sont utilisés par 22.6% des patientes de l'échantillon en T₀ et dont la délivrance chute à 5.4% à T₁, 1.4% à T₂ et 0.5% à T₃. L'utilisation des antibiotiques (J01) diminue avec la grossesse par rapport à T₀ avec -3% en T₁ et T₂ et -10% à T₃. Pour quatre autres familles, les antihistaminiques (R06), les psycholeptiques (N05), les corticoïdes (H02) et les préparations ophtalmologiques (S01), les expositions diminuent régulièrement au cours de la grossesse pour atteindre une exposition entre T₀ et T₃ divisée par 2 ou par 3.

3.4 Supplémentations recommandées au cours de la grossesse

Nous avons identifié 5 médicaments recommandés au cours de la grossesse : deux systématiquement et 3 selon le contexte. La première supplémentation, l'acide folique, a un schéma d'exposition bien particulier avec une forte délivrance au cours de T₀ et T₁, en moyenne 14.4% et 24.6% de couverture respectivement (Figure 5). Puis on observe une chute brutale à T₂ avec 3.9% maintenue à T₃ avec 3.6%. Concernant l'évolution de la prescription au cours des années, on observe une croissance continue avec 27.5% de femmes supplémentées en 2011, 30.4% en 2012, 33.8% en 2013 et 36.9% en 2014 ($p < 0.001$ pour le test du χ^2 de tendance). Cette augmentation de la couverture est due à une augmentation de la prescription en T₀ et T₁ avec respectivement +4.3% à T₀ et +8.2% à T₁. La deuxième supplémentation systématiquement recommandée au cours de la grossesse en France est la vitamine D qui a un profil de prescription presque inverse à celui de l'acide folique. En effet on constate que le colecalciferol est peu prescrit durant la période anté-conceptionnelle avec en moyenne 2.8% de délivrances et une faible augmentation au premier trimestre avec 4.4% (Figure 6). En revanche, l'exposition devient importante au cours de T₂ et T₃ avec 24.7% et 22.4%. On remarque également que le niveau de délivrance augmente au cours des années avec +10% en 4 ans (41.8% à 51.9% ; $p < 0.001$ - χ^2 de tendance). Alors que pour l'acide folique l'augmentation de la dispensation est concentrée sur les 2 premiers trimestres, pour le colecalciferol, cette augmentation est plus homogène sur les 4 trimestres avec +2.8% à T₀, +3.2% à T₁, +5.8% à T₂ et +4.6% à T₃.

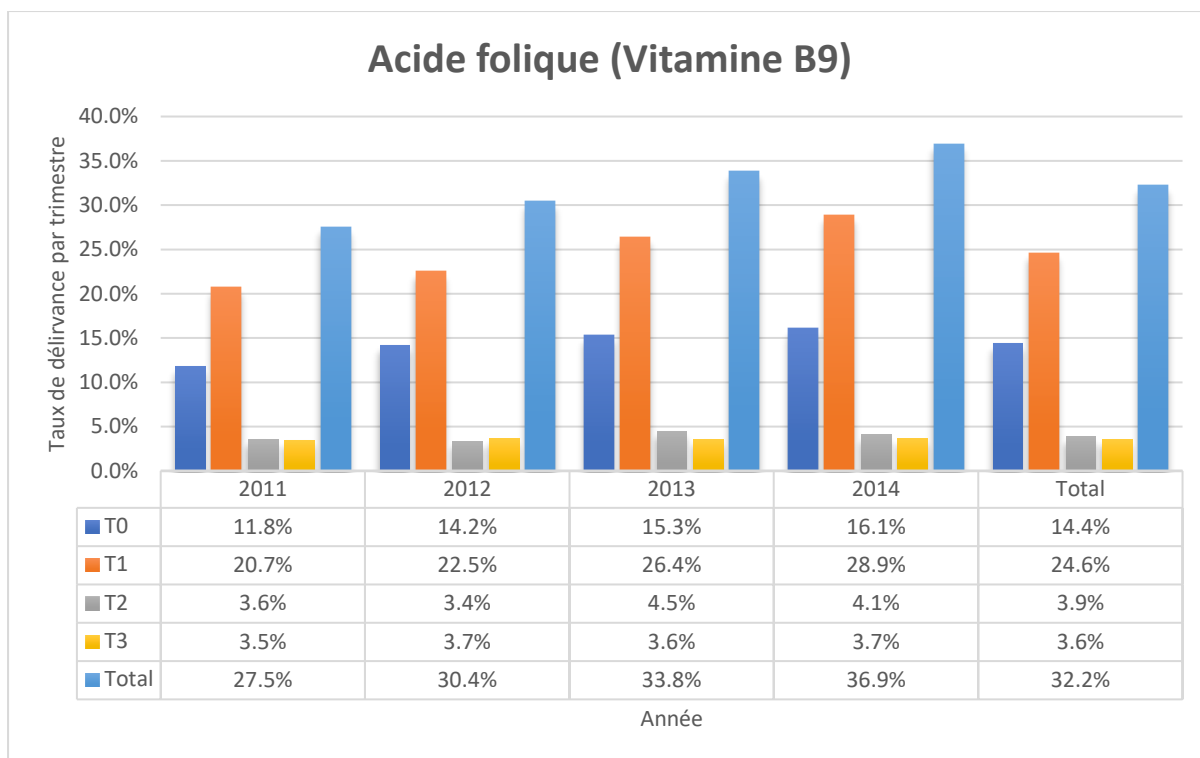


Figure 5 : Taux de délivrance trimestrielle d'acide folique pour chaque année entre 2011 et 2014.

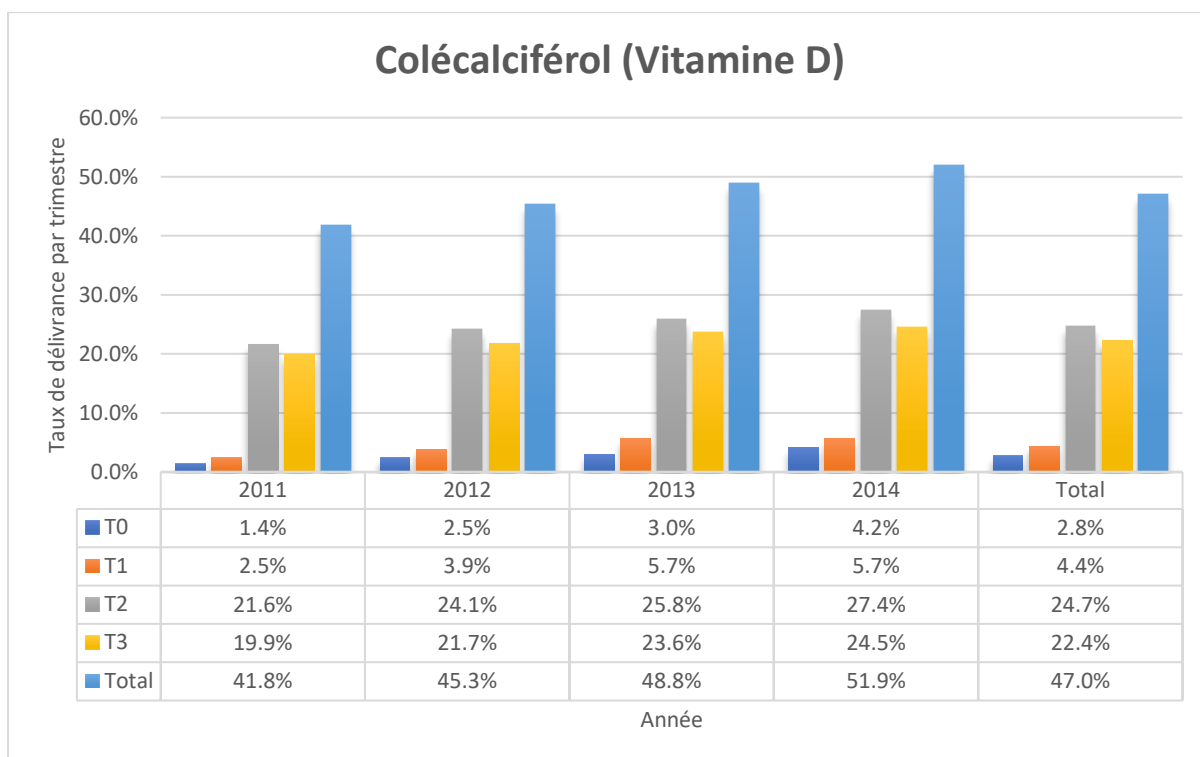


Figure 6 : Taux de délivrance trimestrielle de vitamine D pour chaque année entre 2011 et 2014.

Nous avons également étudié l'évolution de la prescription du vaccin antigrippal au cours des 4 années d'étude. Le nombre de vaccinées était trop faible pour calculer des pourcentages et la Figure 7 présente donc le nombre de dispensations de vaccins au cours du temps. Le deuxième trimestre est celui où la vaccination est la plus fréquente avec 85 délivrances de vaccins sur les 212 de la période d'étude. Les autres trimestres présentent un nombre de vaccins délivrés relativement proches : 32 délivrances à T₀, 42 à T₁ et 54 à T₃. On remarque aussi une augmentation continue de délivrances de vaccins antigrippaux avec 38, 39, 57 et 78 délivrés entre 2011 et 2014 ($p < 0.001$).

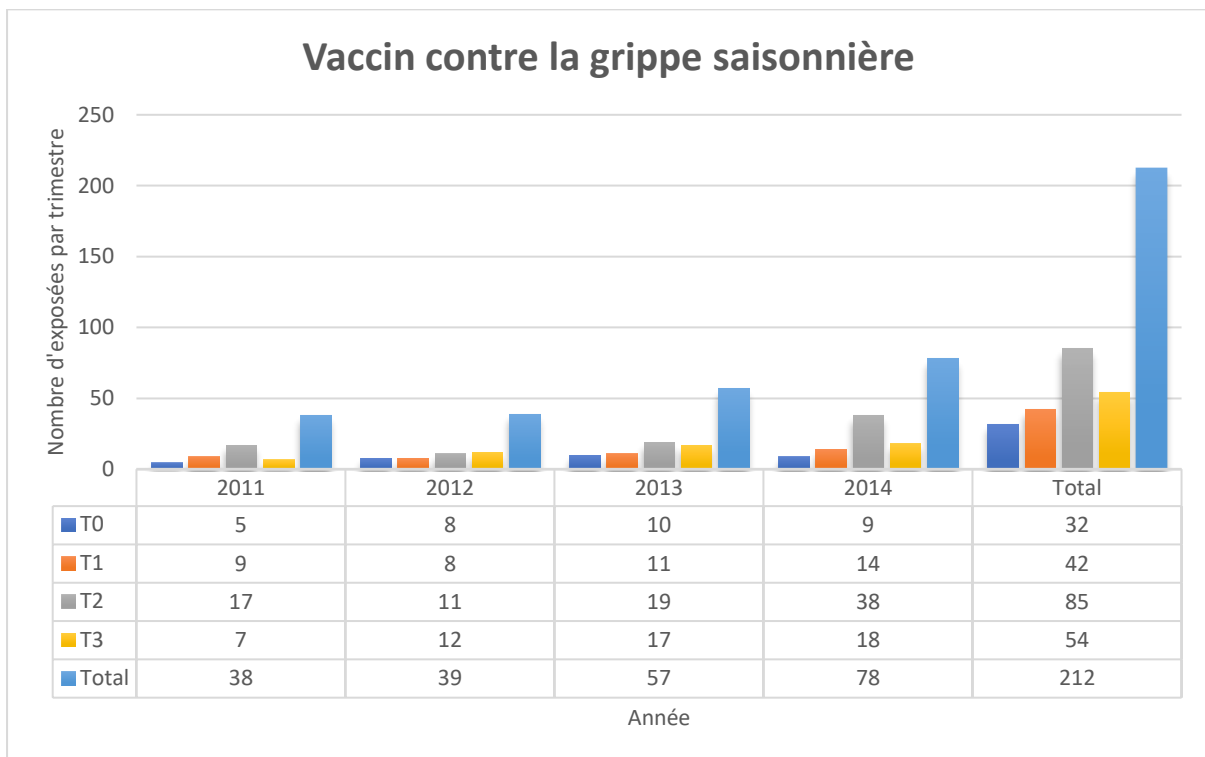


Figure 7 : Nombre de dispensations trimestrielles de vaccins contre la grippe pour chaque année entre 2011 et 2014.

L'évolution de la prescription de fer est présentée dans la Figure 8. On remarque qu'à l'inverse des cas précédents, le taux de délivrance moyen annuel n'a pas évolué entre 2011 et 2014 et se situe autour de 62% (p=0.30). L'exposition par trimestre montre une augmentation rapide et continue entre T₀ (2.9%) et T₃ (49.8%). Au cours de la période, les expositions trimestrielles sont stables.

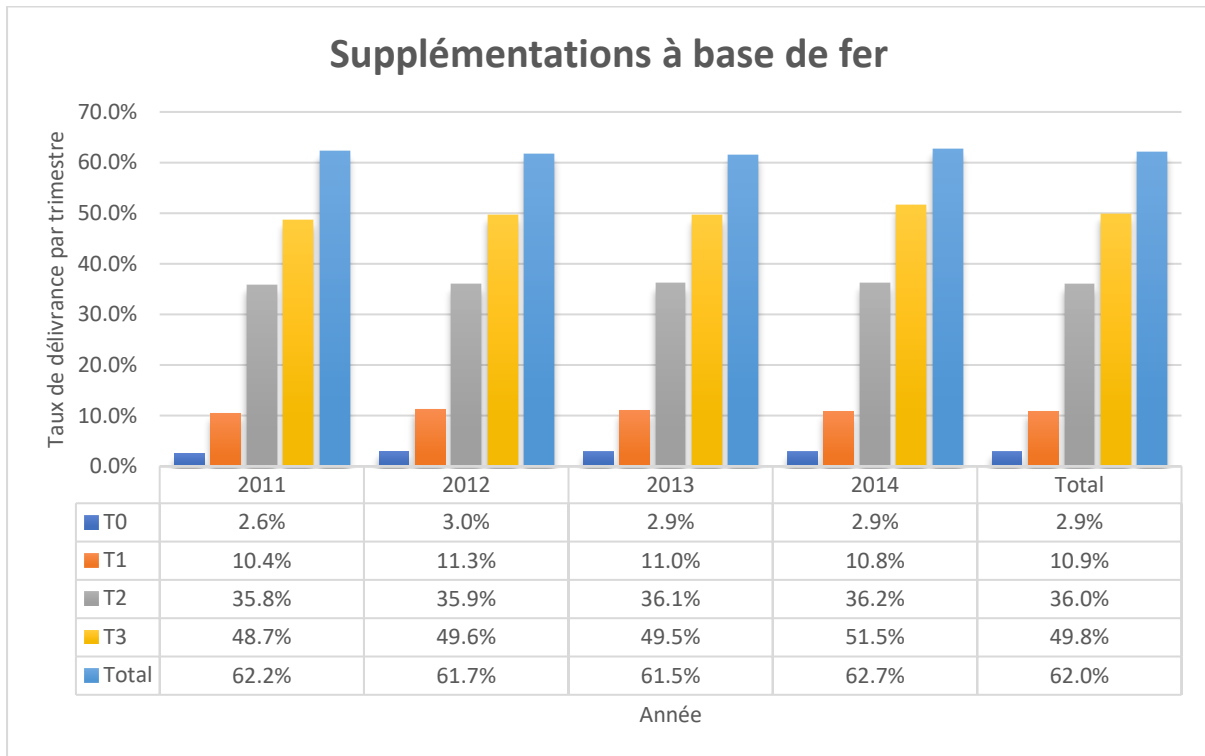


Figure 8 : Taux de délivrance trimestrielle des suppléments en fer pour chaque année entre 2011 et 2014.

La dernière recommandation applicable aux femmes enceintes de rhésus sanguin négatif est l'administration d'immunoglobulines anti-D dont les données de délivrance sont indiquées dans la Figure 9. Le profil de prescription est ressemblant à celui de la vitamine D. On voit que la délivrance est faible à T₀ (0.2%) et T₁ (0.9%). Elle marque une augmentation sensible à T₂ (4.7%) qui est globalement maintenue à T₃ (3.9%). Entre 2011 et 2014, on constate une augmentation des délivrances qui passent de 8.1% à 9% mais sans atteindre la significativité (p=0.07).

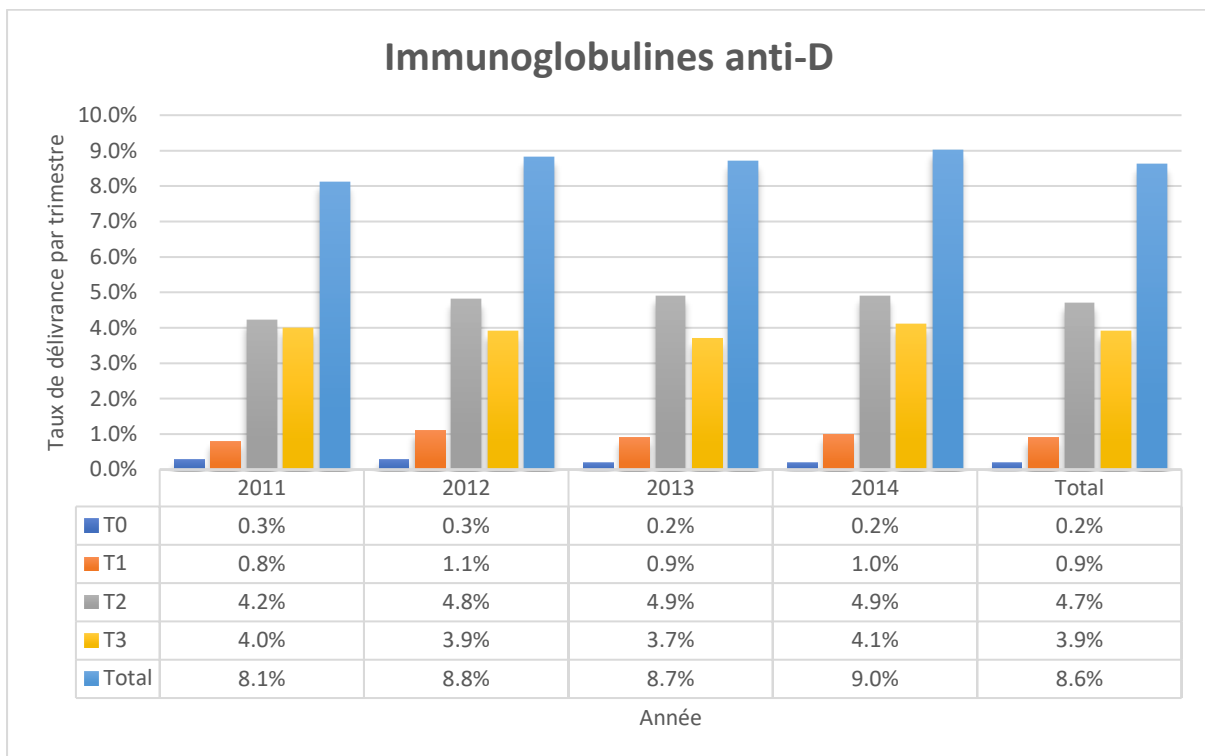


Figure 9 : Taux de délivrance trimestrielle d'immunoglobulines anti-D pour chaque année entre 2011 et 2014.

3.5 Médicaments contre-indiqués au cours de la grossesse

3.5.1 Molécules fœtotoxiques

Parmi les antibiotiques, les cyclines sont connues pour entraîner une dyschromie dentaire chez le nouveau-né si l'exposition a lieu au cours de T₂ ou T₃. On remarque qu'au regard de l'exposition importante que représentent les antibiotiques chez la femme enceinte (Tableau 4), les cyclines sont une famille peu prescrite (Figure 10). Leur délivrance est réduite à T₀ et T₁ avec 459 et 109 respectivement sur les 4 années. Des expositions marginales existent dans la période à risque avec 22 exposées à T₂ et 2 exposées à T₃.

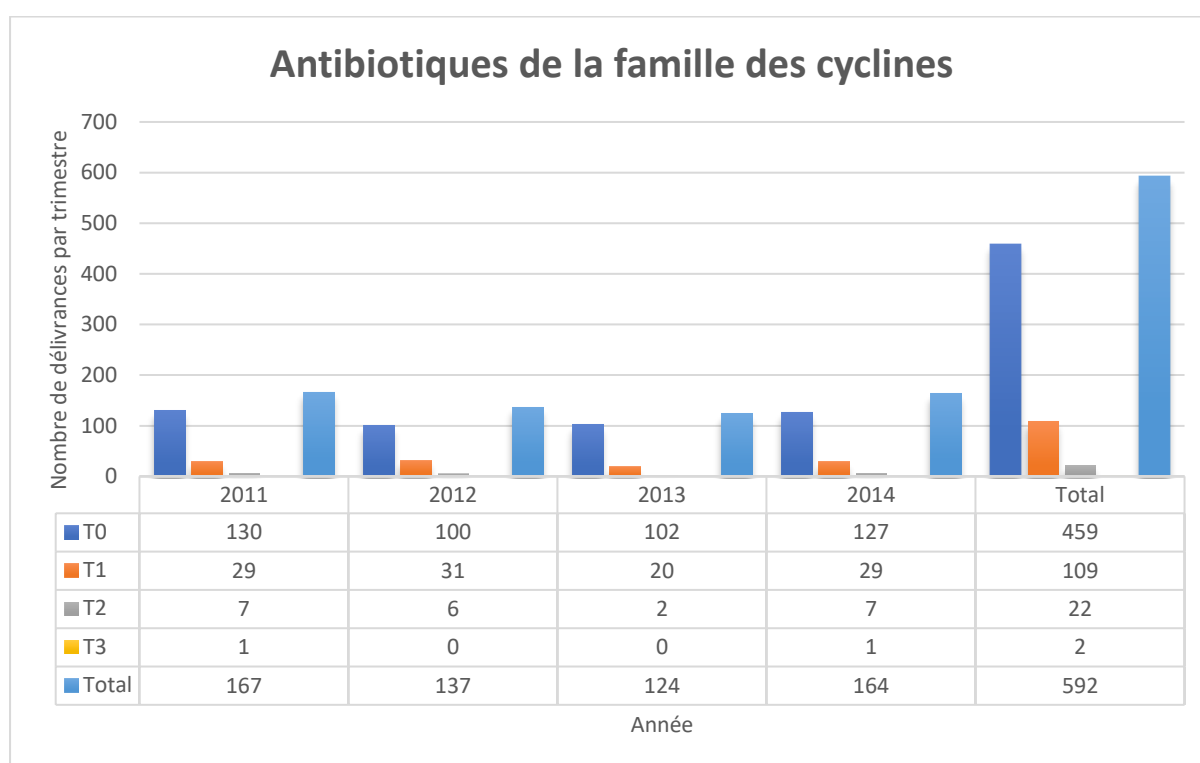


Figure 10 : Nombre de grossesses ayant eu au moins une dispensation d'antibiotiques de la famille des cyclines pour chaque année entre 2011 et 2014.

L'exposition aux AINS est illustrée dans la Figure 11. Le profil de délivrance est semblable à celui des cyclines mais à un niveau de délivrance beaucoup plus important puisqu'elle atteint 17.7% à T₀. Elle diminue rapidement au début de la grossesse pour atteindre 4.8% et continue de diminuer avec la grossesse pour obtenir une dispensation dans la période à risque estimée à 1.3% des grossesses à T₂ et 0.4% à T₃. Nous n'avons pas mis en évidence de baisse au cours des 4 années d'étude (p=0.88).

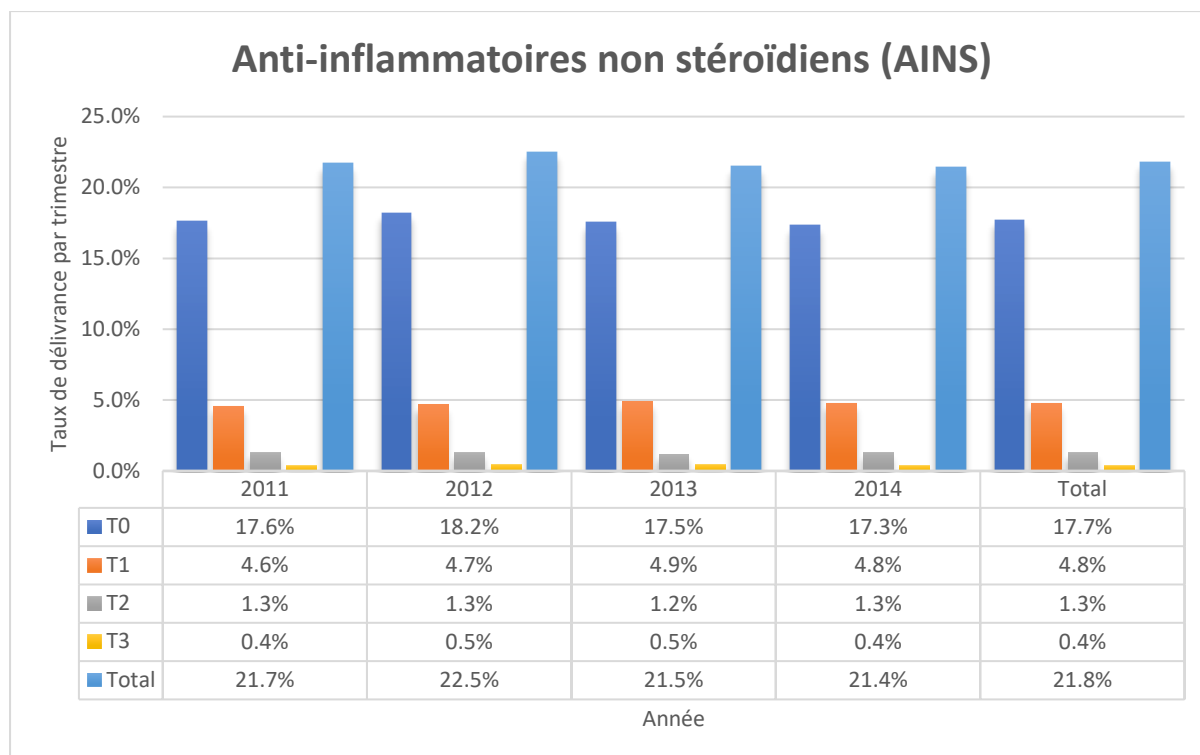


Figure 11 : Taux de délivrance trimestrielle d'AINS pour chaque année entre 2011 et 2014.

La dernière grande famille de médicaments fœtotoxiques, constituée par les IEC et les sartans agissant sur le système Rénine-Angiotensine-Aldostérone, est peu prescrite chez la femme enceinte (Figure 12) puisqu'on ne retrouve que 84 patientes exposées sur 4 ans. Pour ces 84 exposées, 61 l'ont été avant le début de la grossesse et 30 durant T₁. Il reste donc 18 expositions à risque qui se répartissent entre T₂ (10) et T₃ (8).

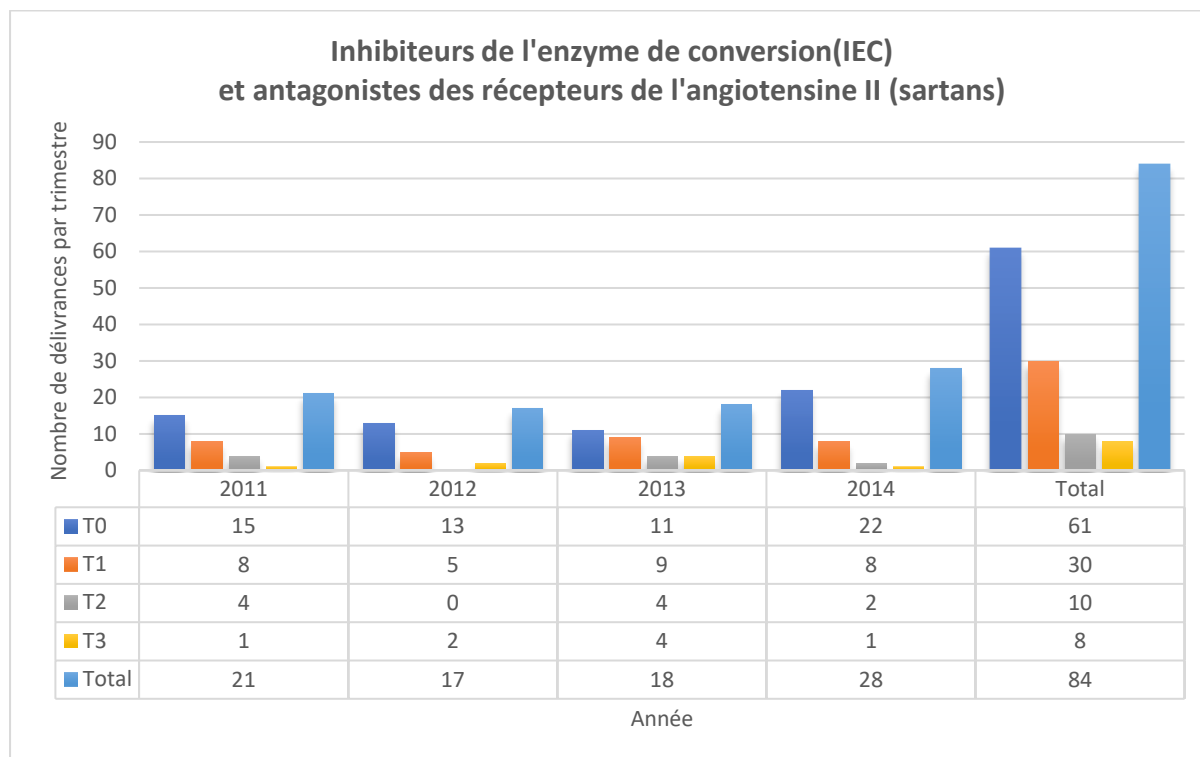


Figure 12 : Nombre de grossesses ayant eu au moins une dispensation d'IEC et sartans pour chaque année entre 2011 et 2014.

3.5.2 Molécules tératogènes

Les molécules tératogènes sont relativement peu nombreuses (Annexe I) et leurs niveaux de délivrance au cours de la grossesse sont faibles. Pour la plupart d'entre elles, le nombre de délivrances est trop faible pour une analyse détaillée et le nombre de délivrances total est donné dans le Tableau 6. Le misoprostol est la molécule tératogène la plus délivrée des expositions rares ; il est utilisé pour le traitement des ulcères gastriques mais aussi en obstétrique dans le cadre des interruptions volontaires et médicales de grossesses. La majorité des délivrances ont lieu avant le début de la grossesse (133 sur 233) et sont probablement en rapport avec son indication première. Pour 69 délivrances à T₁ et 32 à T₂, les indications peuvent être mixtes. La famille des rétinoïdes, avec l'isotrétinoïne et l'acitrétine, est délivrée à une vingtaine de femmes par an dans notre échantillon. Le fort

pouvoir tératogène fait qu'une exposition même à T₀ est particulièrement à risque. Sur les 67 délivrances, 48 ont lieu à T₀, 16 à T₁, 8 à T₂ et une à T₃ en 2014. On retrouve les anti-vitamines K en troisième place avec la warfarine et la fluindione pour lesquelles même si le nombre de délivrances est de 20, elles sont presque exclusives à T₀ (18 sur 20). En quatrième position arrivent le carbimazole et le méthimazole utilisés dans le traitement de l'hyperthyroïdie. Le nombre de délivrances est faible avec seulement 15 en 4 ans mais certaines expositions durent de T₀ à T₃. En dernière place des 5 tératogènes rares les plus délivrés de notre tableau, le lithium utilisé dans le traitement des troubles bipolaires est prescrit à 10 femmes sur l'échantillon mais sur ces 10 exposées, 5 le sont de T₀ à T₃.

Tableau 6 : Nombre de délivrances et trimestres concernés au cours des 4 années pour chaque molécule tératogène.

Médicaments	Nombre de délivrances n = 28491	Trimestres concernés par la délivrance
Misoprostol	233	T0 - T2
Isotrétinoïne/Acitrétine	67	T0 - T3
Warfarine/Fluindione	23	T0 - T1
Carbimazole/Méthimazole	15	T0 - T3
Lithium	10	T0 - T3
Méthotrexate	5	T0 - T1
Mycophénolate	2	T0
Danazol	1	T0

Concernant les antiépileptiques, parmi les molécules à risque élevé (Annexe III), on ne retrouve pas dans l'EGB de délivrance de vigabatrine, d'éthosuximide et de felbamate. Les autres molécules sont toutes présentes à des niveaux de délivrance variables. Si on s'intéresse aux antiépileptiques dans leur ensemble (Figure 13), on peut voir que les délivrances des femmes enceintes ne sont pas négligeables dans notre échantillon avec 1% des grossesses concernées. Nous ne détectons pas de variation au cours des années ($p=0.32$). Le niveau de délivrance est le plus élevé à T₀ (0.7%), et diminue de moitié à T₁ pour se stabiliser jusqu'à la fin de la grossesse.

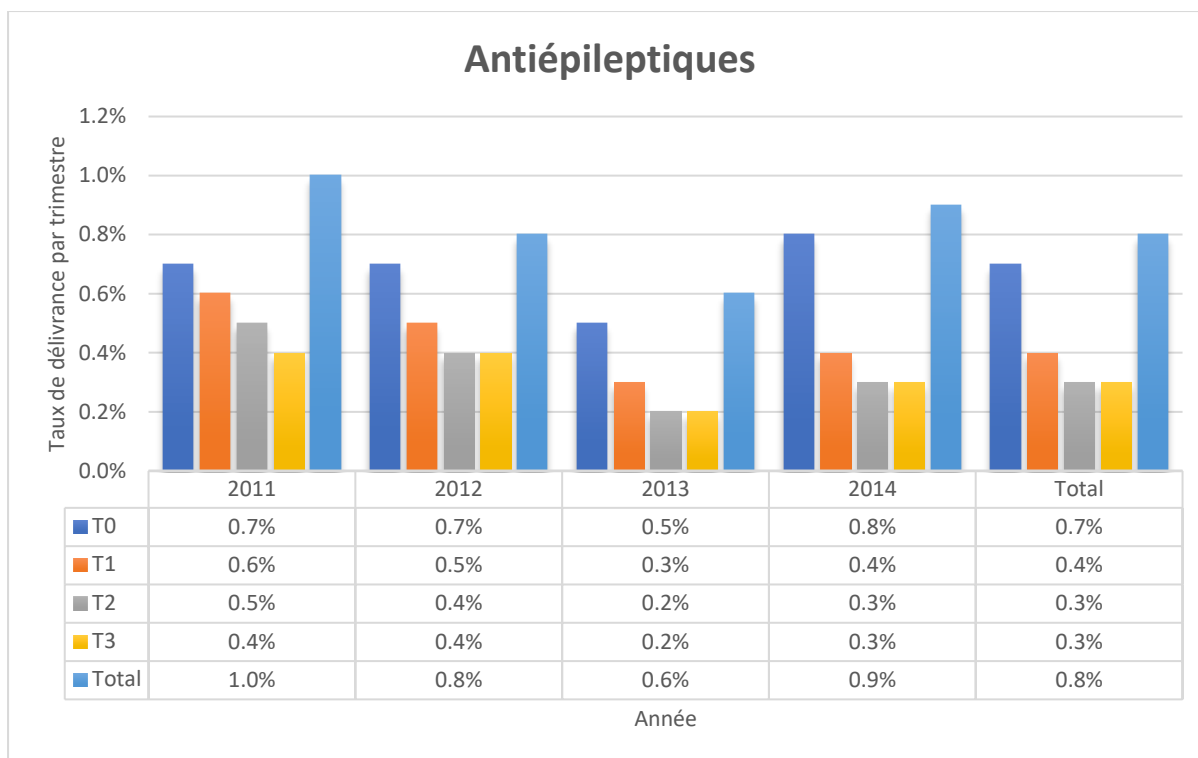


Figure 13 : Taux de délivrance trimestrielle d'antiépileptiques pour chaque année entre 2011 et 2014.

En raison de son fort pouvoir tératogène et de ses effets sur le long terme, l'antiépileptique le plus à risque pour la grossesse est l'acide valproïque dont la délivrance est détaillée en Figure 14. On observe que le taux de délivrance ne varie pas entre 2011 et 2014 ($p=0.61$) avec une dizaine de grossesses concernées par an. Le taux de délivrance est le plus fort en période anté-conceptionnelle avec 39 grossesses concernées puis diminue à T₁ avec 26 avant de se stabiliser en T₂ et T₃ à 10, soit une diminution de $\frac{3}{4}$ des délivrances par rapport à T₀. On constate également un plus grand nombre de discontinuations de traitements en début de grossesse dans la deuxième moitié de la période d'étude avec 2 traitements maintenus jusqu'à T₃ sur les 19 débutés à T₀ en 2013-2014 contre 8 traitements maintenus sur les 20 déjà présents à T₀ en 2011-2012.

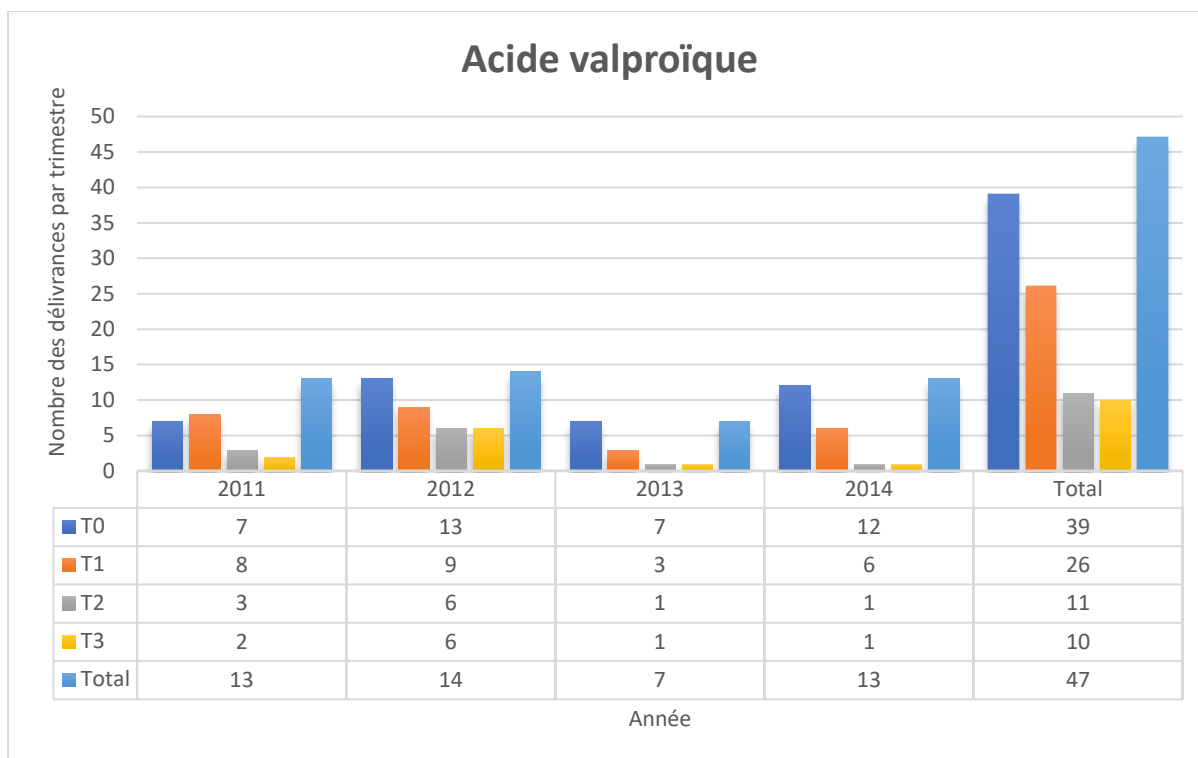


Figure 14 : Nombre de grossesses ayant eu au moins une dispensation d'acide valproïque pour chaque année entre 2011 et 2014.

Concernant les autres antiépileptiques à risque durant la grossesse, le niveau de délivrance est plus faible (Figure 15). La carbamazépine a été délivrée à 16 femmes enceintes au cours des 4 années. On voit que le profil de délivrance est semblable au valproate avec 15 femmes concernées avant la grossesse, une diminution d'un tiers à T₁ pour arriver à la moitié à T₃. Concernant le topiramate, le constat est globalement le même. On retrouve une dizaine de délivrances sans diminution franche au cours des années. Le nombre de grossesses ayant eu au moins une délivrance est le plus élevé en T₀ puisque les 13 femmes concernées le sont à T₀ puis on observe un arrêt de traitement pour la moitié en T₁ puis encore pour la moitié restante en T₂. Les délivrances de phénobarbital et zonisamide sont très rares et ne concernent que 3 grossesses pour la zonisamide et 2 pour le phénobarbital qui n'est plus présent après 2012.

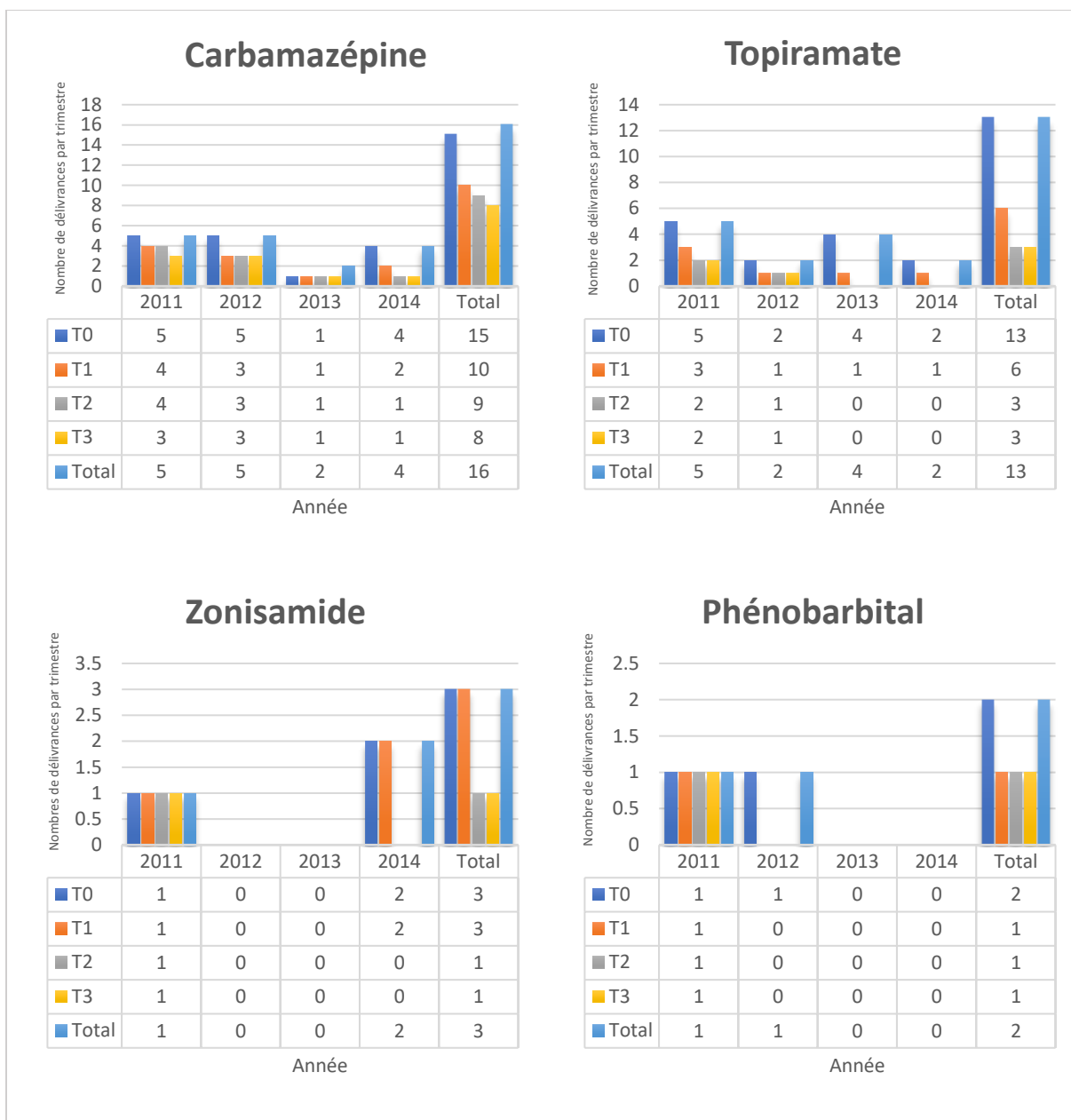


Figure 15 : Nombre de grossesses ayant eu au moins une dispensation d'antiépileptique par année et par trimestre entre 2011 et 2014.

L'exposition à la lamotrigine qui est l'antiépileptique de première intention chez la femme enceinte et par extension chez la femme en âge de procréer est représentée en Figure 16. On voit que le taux de délivrance est du même ordre que celui du valproate avec une quinzaine de femmes enceintes concernées chaque année pour un total de 67 dans notre base. La différence notable par rapport aux autres antiépileptiques est qu'il n'y a que très peu de discontinuités de traitement avec une cinquantaine de délivrances à chaque trimestre. Pour savoir si certaines délivrances de lamotrigine étaient dues à un changement de thérapeutique par rapport à des spécialités à plus haut risque, nous avons regardé

l'historique de dispensation de chaque femme enceinte exposée aux 5 antiépileptiques les plus à risque dans notre échantillon et cela de manière individuelle pour établir le profil des délivrances de ces patientes au cours de leur grossesse (Figure 17). Pour le phénobarbital, dans 1 des 2 cas le traitement a été maintenu tout au long de la grossesse et dans le 2^{ème} cas le traitement a été changé pour de la clonazepam, une benzodiazépine pouvant être utilisée dans le traitement de l'épilepsie. Pour la zonisamide, sur les 3 cas, nous observons les 3 cas de figure possibles avec un maintien de traitement, un arrêt de traitement à T₁ et un changement pour le lévétiracetam, un antiépileptique présentant moins de risque. Concernant le topiramate, une abstention thérapeutique précoce dès T₀ ou T₁ semble choisie dans la majorité des situations avec un arrêt des délivrances. Les cas restants sont pour moitié des maintiens de traitement et pour l'autre moitié des changements de thérapeutique avec des délivrances de lamotrigine ou de clonazepam. La carbamazépine se différencie des autres traitements avec une majorité de maintien de traitement jusqu'au T₃, 1 seul changement pour de la lamotrigine et pour les 7 autres cas, un arrêt de traitement en majorité dès T₀. Enfin pour l'acide valproïque, un arrêt de traitement est le plus fréquent, le plus souvent en T₀ pour 13 des 24 arrêts. La deuxième option thérapeutique est le changement de traitement pour la lamotrigine éventuellement en association avec la clonazepam. Ce changement est opéré en majorité à T₁. Dans 10 cas le valproate est maintenu de T₀ à T₃.

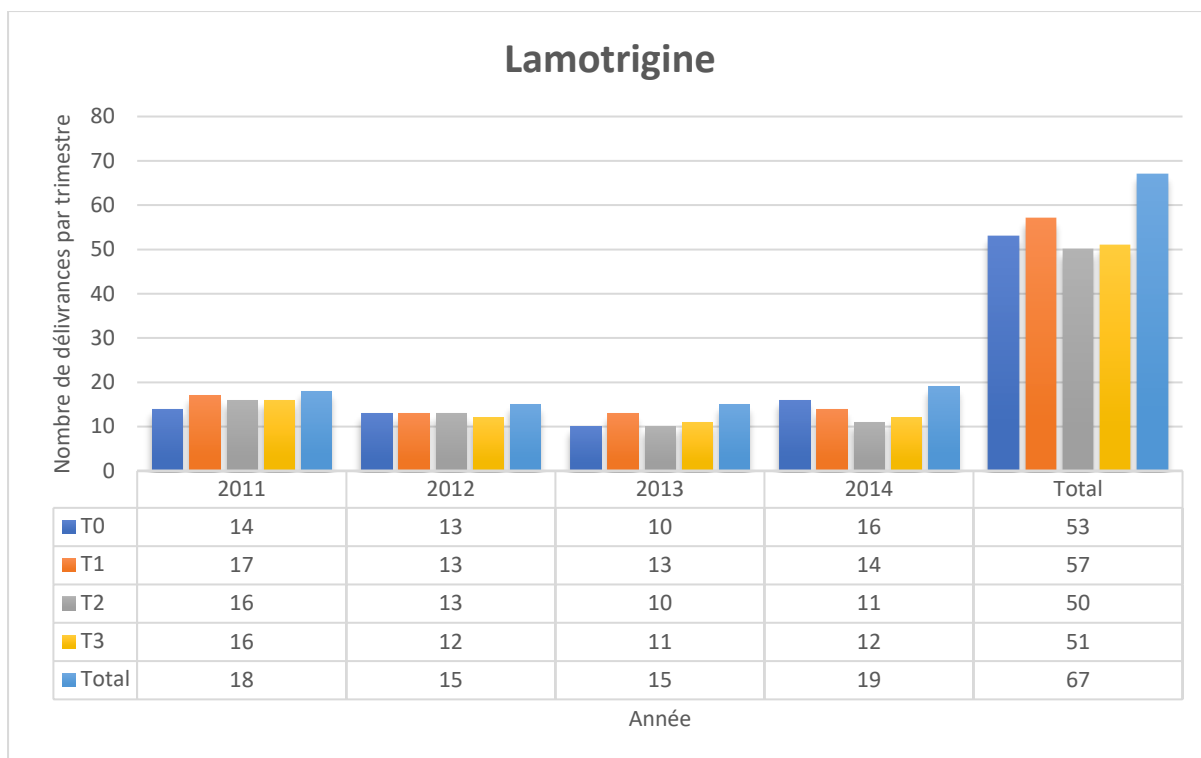


Figure 16 : Nombre de grossesses ayant eu au moins une dispensation de lamotrigine par année et par trimestre entre 2011 et 2014.

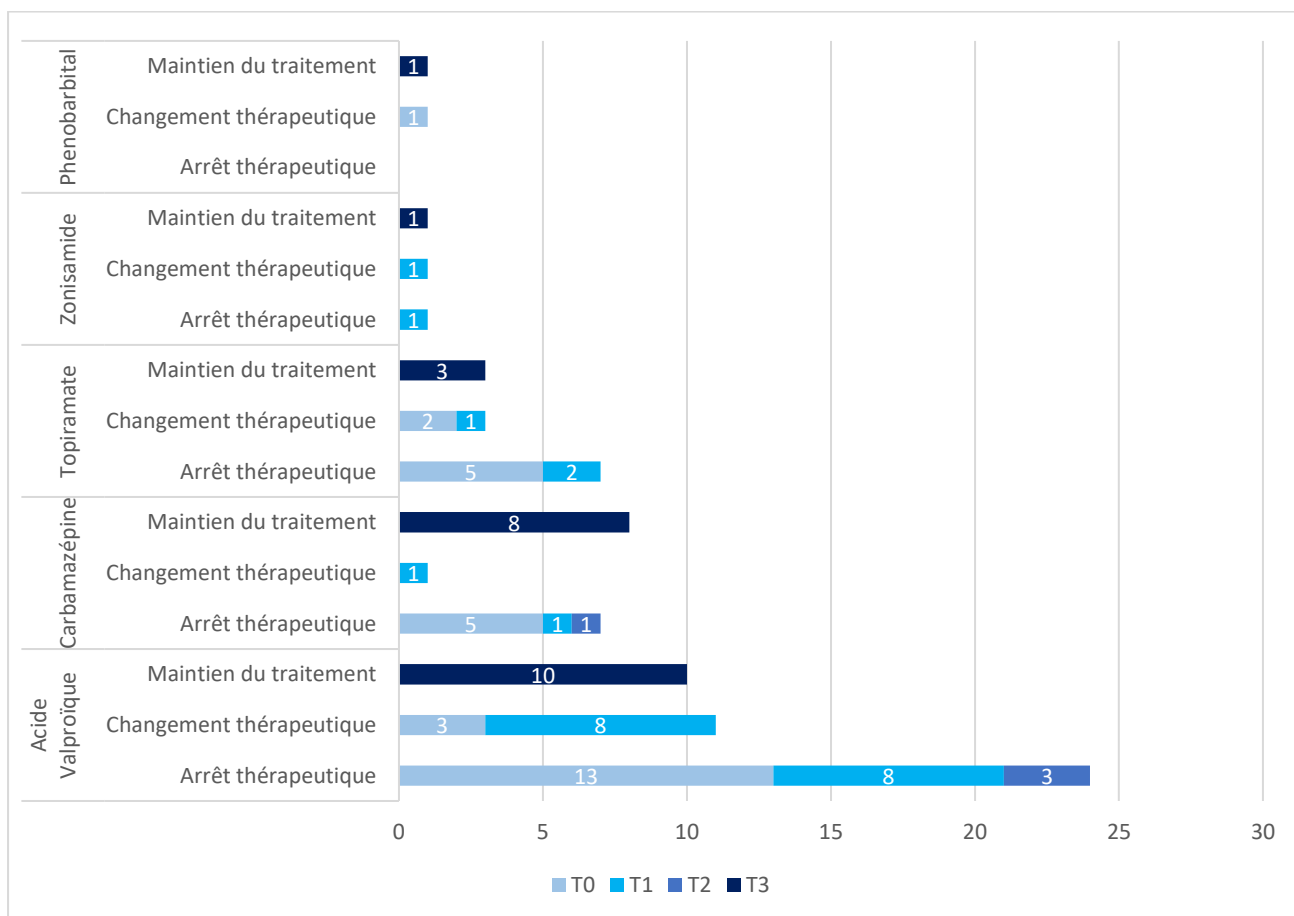


Figure 17 : Schémas thérapeutiques des délivrances d'antiépileptiques les plus à risque pendant la grossesse.

3.6 Couverture maladie universelle complémentaire

Nous avons repris la même méthodologie de mesure de l'exposition mais dans une analyse en sous-groupe en fonction du statut de bénéficiaire de la CMU-C ou non. Nous avons exclu les 693 femmes enceintes pour lesquelles l'information n'était pas disponible aboutissant à un échantillon de 27798. Le taux de patientes bénéficiant de la CMU-C est de 16% (n=4443) (Tableau 7).

Nous observons tout d'abord que le nombre de médicaments différents (ATC5) délivrés au cours de la grossesse est significativement plus élevé chez les femmes bénéficiaires de la CMU-C avec en médiane 9 [6-12] principes actifs contre 7 [5-12] chez les non bénéficiaires ($p < 0.001$, test de Wilcoxon).

Le Tableau 7 montre que l'ordre des classes thérapeutiques change un peu entre les bénéficiaires de la CMU-C et les non bénéficiaires. Ainsi la première classe thérapeutique devient les antalgiques avec 86.3% contre 71.4% pour les non bénéficiaires. Les vitamines et l'homéopathie sont moins délivrées. Concernant les niveaux de délivrance aux 20 classes médicamenteuses les plus prescrites, on constate qu'à part pour une seule classe, le niveau de délivrance chez les bénéficiaires de la CMU-C est significativement plus élevé. La différence est notamment très marquée pour certaines classes comme les antalgiques avec +15%, les médicaments pour les troubles gastro-intestinaux avec +10%, les antibiotiques avec +10%, les médicaments du rhume avec +14% ou encore les antiseptiques avec +13%. On note également que pour les deux familles de médicaments fœtotoxiques (AINS et IEC/sartans), le niveau de délivrance est plus important chez les bénéficiaires de la CMU-C avec +12.5% pour les AINS et +0.5% pour les IEC/sartans. L'exposition n'est pas différente pour la famille des cyclines.

A l'inverse, on constate que la seule classe médicamenteuse qui est moins délivrée chez les bénéficiaires de la CMU-C est la famille des vitamines ($p < 0.001$) avec 43.5% d'exposées contre 49.5% pour les non bénéficiaires. Au niveau ATC5 (Tableau 8), on constate que la différence ne concerne pas uniquement la vitamine D classée dans la classe thérapeutique des vitamines mais également l'acide folique attribué à la classe des préparations antianémiques avec seulement 23.9% de suppléments chez les bénéficiaires de la CMU-C contre 34.7% chez les non bénéficiaires ($p < 0.001$). Cette

différence est masquée au niveau ATC2 par la plus grande exposition à la supplémentation en fer des bénéficiaires de la CMU-C (71% vs 62.2%, $p < 0.001$). On remarque également que la couverture de la prophylaxie de l'allo immunisation est moins bonne chez les bénéficiaires de la CMU-C avec seulement 6.7% contre 9.3% pour les non-bénéficiaires. En revanche, il n'y a pas de différence significative en ce qui concerne la délivrance de vaccin contre la grippe entre les deux groupes.

Tableau 7 : Taux de délivrance des femmes enceintes aux 20+2 classes thérapeutiques ATC 2^{ème} niveau les plus prescrites en fonction de leur statut CMU-C. En bleu sont représentées les familles dont l'exposition est supérieure dans le groupe CMU-C et en jaune celles dont l'exposition est inférieure dans le groupe CMU-C. *Les p-values sont celles du test du χ^2 . **Les médicaments homéopathiques ne sont pas dans la classification ATC.

Rang	Code ATC2	Nom ATC 2 ^{ème} niveau	Non CMU-C (n=23355)	CMU-C (n=4443)	p*
1	N02	Analgésiques	16683(71.4%)	3836(86.3%)	<0.001
2	B03	Préparations antianémiques	17271(73.9%)	3374(75.9%)	0.01
3	A03	Médicaments pour les troubles fonctionnels gastrointestinaux	14542(62.3%)	3187(71.7%)	<0.001
4	J01	Antibactériens à usage systémique	11731(50.2%)	2772(62.4%)	<0.001
5	A02	Médicaments pour les troubles de l'acidité	10092(43.2%)	2329(52.4%)	<0.001
6	R01	Préparations nasales	7718(33%)	2037(45.8%)	<0.001
7	G01	Antiinfectieux et antiseptiques à usage gynécologique	7919(33.9%)	1951(43.9%)	<0.001
8	A11	Vitamines	11564(49.5%)	1933(43.5%)	<0.001
9	R05	Médicaments du rhume et de la toux	6181(26.5%)	1795(40.4%)	<0.001
10	D01	Antifongiques à usage dermatologique	6292(26.9%)	1700(38.3%)	<0.001
11	M01	Antiinflammatoires et antirhumatismaux	4750(20.3%)	1459(32.8%)	<0.001
12	D08	Antiseptiques et désinfectants	3244(13.9%)	1171(26.4%)	<0.001
13	G03	Hormones sexuelles et modulateurs de la fonction génitale	4947(21.2%)	1132(25.5%)	<0.001
14	R06	Antihistaminiques à usage systémique	3372(14.4%)	976(22%)	<0.001
15	A01	Préparations stomatologiques	2569(11%)	881(19.8%)	<0.001
16	D02	Emollients et protecteurs	1268(5.4%)	843(19%)	<0.001
17	A06	Laxatifs	3736(16%)	803(18.1%)	0.001
18	D07	Corticoïdes, préparations dermatologiques	2344(10%)	790(17.8%)	<0.001
19	H02	Corticoïdes à usage systémique	3671(15.7%)	758(17.1%)	0.03
20	A04	Antiémétiques et antinauséux	2928(12.5%)	756(17%)	<0.001
26	NA**	Homéopathie	2549(10,9%)	440(9,9%)	0.05
62	C09	Médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine	54(0,2%)	30(0,7%)	<0.001

Tableau 8 : Taux de délivrance des femmes enceintes aux 20+2 médicaments (ATC 5^{ème} niveau) les plus prescrits en fonction de leur statut CMU-C. En bleu sont représentées les familles dont l'exposition est supérieure dans le groupe CMU-C et en orange celles dont l'exposition est inférieure dans le groupe CMU-C. *Les p-values sont celles du test du χ^2 .

Rang	Code ATC5	Nom ATC 5 ^{ème} niveau	Non CMU-C (n=23355)	CMU-C (n=4443)	p*
1	N02BE01	Paracétamol	16097(68.9%)	3773(84.9%)	<0.001
2	B03AA07	Fer	14520(62.2%)	3155(71%)	<0.001
3	A03AX12	Phloroglucinol	12315(52.7%)	2760(62.1%)	<0.001
4	A11CC05	Colécalciférol	11475(49.1%)	1915(43.1%)	<0.001
5	J01CA04	Amoxicilline	6426(27.5%)	1644(37%)	<0.001
6	A02BX13	Alginate acide et antiacides	5293(22.7%)	1441(32.4%)	<0.001
7	R05DB	Hélicidine	4419(18.9%)	1268(28.5%)	<0.001
8	R01AD07	Tixocortol	3867(16.6%)	1099(24.7%)	<0.001
9	D01AC03	Econazole	3693(15.8%)	1076(24.2%)	<0.001
10	B03BB01	Acide Folique	8108(34.7%)	1060(23.9%)	<0.001
11	D01AC14	Sertaconazole	3967(17%)	940(21.2%)	<0.001
12	A03FA03	Dompéridone	3504(15%)	846(19%)	<0.001
13	D02AC	Paraffine et produits gras	1243(5.3%)	824(18.5%)	<0.001
14	M01AE01	Ibuprofène	2307(14.6%)	792(18.2%)	<0.001
15	A03FA01	Métoclopramide	3605(15.4%)	795(17.9%)	<0.001
16	A02BC01	Oméprazole	3402(9.9%)	810(17.8%)	<0.001
17	A04AD05	Métopimazine	2924(12.5%)	756(17%)	<0.001
18	D08AC52	Chlorhexidine en association	1306(5.6%)	650(14.6%)	<0.001
19	M01AB05	Diclofénac	1329(5.7%)	612(13.8%)	<0.001
20	J01CR02	Amoxicilline et inhibiteur d'enzyme	2085(8.9%)	568(12.8%)	<0.001
45	J06BB01	Immunoglobuline anti-D (rh)	2164(9.3%)	298(6.7%)	<0.001
176	J07BB01	Grippe, virus entier inactivé	180(0.5%)	32(0.9%)	0.72

4 Discussion

Cette étude nous a permis de dresser un panorama de la prescription de médicaments aux cours de la grossesse en France et de son évolution au cours des 4 années de l'étude. Au cours de cette période, nous avons pu mettre en évidence des évolutions notables dans les fréquences de délivrance à certaines classes thérapeutiques. Ainsi, les suppléments vitaminiques recommandés au cours de la grossesse et la couverture vaccinale contre la grippe saisonnière augmentent de manière significative dans notre échantillon. Les molécules tératogènes sont globalement peu prescrites au cours de la grossesse mais l'exposition aux anti-inflammatoires, famille thérapeutique potentiellement fœtotoxique, reste élevée. Les antiépileptiques sont fréquents mais les plus prescrits sont ceux avec le niveau de risque le plus faible et les professionnels ont tendance à privilégier un arrêt thérapeutique ou un changement de traitement vers une autre spécialité quand une grossesse est initiée chez une patiente sous un traitement à risque élevé. Enfin nous avons montré que le statut socio-économique approché par le fait de bénéficier de la CMU-C montrait des différences importantes dans les expositions médicamenteuses avec une exposition globale plus élevée mais une délivrance des suppléments vitaminiques plus faible.

4.1 Forces et limites

Cette étude souffre des limites propres à l'exploitation des bases médico-administratives. En premier lieu, il est important de garder en tête que cette base enregistre les délivrances de médicaments remboursés, au moins partiellement, en officine de ville. Cela implique plusieurs limites. La première est que tous les médicaments délivrés au cours des hospitalisations ne sont pas disponibles dans cette base de données. La grossesse est une période où la femme est susceptible de subir une hospitalisation pour diverses raisons (menace d'accouchement prématuré, métrorragies, choc abdominal, RCIU, etc.). Blondel *et al.* ont estimé que le taux d'hospitalisation en cours de grossesse était de 18.1% et que celui-ci restait stable au cours des années. Cependant ces séjours sont de plus en plus courts au fil des années : 7.7 jours en 1998, 7.1 jours en 2003, 6.4 jours en 2010 et 5.9 jours en 2016 (220). Même si certaines de ces hospitalisations ne nécessitent *a priori* pas de traitements médicamenteux (Choc abdominal, RCIU, etc.), d'autres sont justement l'occasion d'initier des traitements (menace d'accouchement prématuré, pyélonéphrite,

pré-éclampsie, etc.). Certains traitements seront poursuivis à la sortie de l'hospitalisation comme les antibiotiques dans la pyélonéphrite mais d'autres seront arrêtés comme les tocolyses intraveineuses dans les menaces d'accouchement prématuré et ne seront donc pas enregistrés dans la base de l'EGB. On peut donc penser que cette fenêtre de temps non mesurable entraîne une sous-estimation de l'exposition des femmes enceintes à certaines molécules. Ce biais pourrait diminuer avec l'informatisation rapide des services hospitaliers. Notamment, la prescription informatisée et le plan de soins informatisé permettront à terme d'avoir les consommations médicamenteuses à l'hôpital par jointure des bases ou d'estimer, pour chaque type d'hospitalisation, les médicaments potentiellement consommés et de faire des modélisations prédisant l'exposition des sujets.

Une deuxième limite à ces délivrances en officine est qu'elles ne représentent pas complètement la prescription du professionnel de santé. Ainsi, il est laissé au choix de la patiente de retirer ou non la totalité de son ordonnance à la pharmacie, avec notamment une possibilité de délaisser les spécialités non remboursées ou jugées non essentielles par elle. Avec l'informatisation des cabinets libéraux munis de logiciels de prescription, il devrait être possible d'estimer l'importance de cette sous-estimation de la prescription dans quelques années. Une délivrance n'est pas non plus synonyme de consommation et d'exposition. En effet, la compliance aux médicaments est variable en fonction des spécialités et celle-ci dépend en plus de la survenue même des effets indésirables. Elle a été évaluée par questionnaire et en particulier au cours de la grossesse par De Jonge *et al.* (221) qui ont montré sur un échantillon de femmes enceintes françaises une très bonne concordance entre la délivrance et la consommation avec une compliance de 84% pour les traitements en rapport avec les maladies chroniques et de 92% pour les médicaments en rapport avec les symptômes de la grossesse. De leur côté, Zhao *et al.* (222) ont calculé, au Canada, la valeur prédictive positive d'une exposition enregistrée dans une base médico-administrative par rapport à la réalité au cours de la grossesse et ont trouvé des valeurs prédictives positives proches de 100% pour les expositions chroniques et proches de 90% pour les expositions aiguës. Il est donc probable qu'en ce qui concerne la grossesse, la surestimation de l'exposition, due à l'hypothèse qu'un médicament délivré est un médicament consommé, est faible. D'autres situations peuvent également amener à un écart entre la délivrance et la consommation comme le partage de médicaments dans la

famille ou entre amis, ou encore l'accumulation de boîtes supplémentaires en raison des boîtes à contenus fixes vendus en France amenant à des consommations décalées dans le temps par rapport à la date de délivrance. Ces deux phénomènes peuvent amener à un biais de mesure de l'exposition en termes de niveau et de temps d'exposition. Pour minimiser ce type de biais ou en évaluer le possible impact dans les études d'association, certains auteurs recommandent de réaliser des études de sensibilité en faisant varier les conditions de mesure de l'exposition et en exigeant, par exemple, deux délivrances au lieu d'une seule pour être considéré comme exposé (223).

Le SNIIRAM qui est en premier lieu une base comptable n'a pas vocation à inclure les médicaments non sujets à remboursement. Par conséquent, tous les médicaments non remboursés n'apparaissent pas dans l'EGB ce qui entraîne une importante sous-estimation de la mesure de leur exposition. Aux Etats-Unis, cette proportion est particulièrement élevée aboutissant à des valeurs de médicaments non remboursés au cours de la grossesse à presque 70% pour le paracétamol mais aussi 30% pour l'ibuprofène, un AINS déconseillé pendant la grossesse (224). En France, Lacroix *et al.* (225) ont trouvé des valeurs bien moins élevées et une moyenne à 7.5% de médicaments non remboursés sur la totalité des médicaments consommés.

Par ailleurs, les pouvoirs publics français ont entamé depuis quelques années un mouvement massif de déremboursement de certaines spécialités qui peuvent entraîner des changements artificiels dans la base de l'EGB avec la disparition brutale d'une spécialité alors qu'elle est toujours autant délivrée. Étant donné qu'aucune vague de déremboursement n'a eu lieu au cours de la période que nous avons explorée, notre étude n'est pas soumise à cet écueil.

Dans le même temps, cette base a permis à notre étude de faire un panorama de la consommation médicamenteuse globale mais également précise chez la femme enceinte sur plusieurs années. Ainsi en couvrant 4 années, celle-ci a permis de mettre en évidence des changements en cours dans le respect des recommandations professionnelles pour la prescription chez la femme enceinte. Cette étude intervient relativement tôt dans l'histoire de la mise à disposition de l'EGB mais avec les vingt ans de recul prévus à terme, ce genre d'étude permettra de voir des tendances de prescription sur 20 ans et les conséquences au long terme des actions des pouvoirs publics. Cette base étant un échantillon représentatif

de la quasi-totalité de la population française, elle permet d'extrapoler les résultats au reste de la population en préjugant avec peu de risque d'une bonne validité externe (124). Certains indicateurs semblent traduire cette bonne représentativité puisque l'âge maternel médian à l'accouchement dans notre échantillon est de 30 [27-34] ans comme dans les chiffres nationaux de l'INSEE (226) et le taux de naissances prématurées dans l'EGB est le même que dans l'enquête nationale périnatale (227). Les possibilités de cette base ne s'arrêtent pas là puisque l'analyse de la consommation médicamenteuse pourra même être poussée jusqu'à une analyse par département ou encore par type de prescripteur (médecin généraliste, sage-femme ou gynécologue-obstétricien) dans de futurs travaux.

Un avantage important de ce type d'étude par rapport aux études déclaratives est son insensibilité au biais de mémoire qui peut être important pour les patientes devant à la fois se souvenir des différents médicaments consommés mais également des dates de consommation. Cette limite a été évaluée par Sundermann *et al.* (228) qui ont montré que pour les AINS, la sensibilité du déclaratif sur la base des souvenirs était de 78.6% et la spécificité de 62.3% en début de grossesse et recommandent donc d'utiliser les bases médico-administratives pour évaluer les expositions.

4.2 Analyse des tendances de prescription

Nous avons observé une forte consommation de médicaments avec 8 [5-12] ATC5 différents par grossesse. Ce chiffre est loin de ceux mesurés dans d'autres pays à revenus élevés comme rapporté dans la méta-analyse de Daw *et al.* (229). Celle-ci indique une moyenne de 2.6 médicaments différents par grossesse au Danemark, 2.1 en Finlande, entre 2 et 4 en Allemagne, 1.8 en Italie, 3.3 en Norvège et 2 aux Etats-Unis. On voit que la différence est importante mais il faut garder en mémoire que dans certaines de ces études, les vitamines ne sont pas considérées comme des médicaments. Néanmoins, la France apparaît comme le plus gros consommateur de médicaments pendant la grossesse de par le monde. Dans l'EGB on retrouve 97% d'utilisatrices de médicaments au cours de la grossesse. Aux Etats-Unis, 82% des femmes enceintes consomment au moins un médicament, 56% au Canada, 57% en Norvège et 70% en Italie. Concernant l'évolution en France, il semble se dessiner une diminution lente mais progressive du nombre de médicaments différents par grossesse avec 13.6 en 1996 (225), 11 en 2004-2005 (179) et 8 [5-12] dans notre étude se terminant en 2014. Parmi les raisons de cette diminution, les vagues de déremboursement

qui ont eu lieu entre ces périodes peuvent expliquer qu'une partie des médicaments capturés à l'époque dans les bases médico-administratives, ne le sont plus désormais.

Concernant les classes thérapeutiques majoritaires, on retrouve dans tous les pays une forte exposition aux préparations antianémiques puisqu'il s'agit également de la classe la plus prescrite parmi les femmes enceintes italiennes (230) et la seconde pour celles issues d'Angleterre (231). En Chine, les préparations antianémiques n'arrivent qu'en 8^{ème} position (232). Notre deuxième classe thérapeutique est aussi très prescrite dans le monde puisque les antalgiques sont les plus prescrits en Angleterre, arrivent en 5^{ème} position aux Etats-Unis (118) et en 9^{ème} position en Chine. Pour certaines classes thérapeutiques, les niveaux de délivrance sont plus homogènes entre les pays, comme les antiinfectieux avec 27% en Allemagne (233), 37% en Italie, 39.8% aux Etats-Unis et 34.6% dans notre étude. Cependant ces comparaisons entre pays sont à prendre avec précaution étant donné que les bases de données sont très différentes du fait des systèmes de soins différents. De plus certaines études sont régionales comme en Italie ou en Angleterre et donc sujettes à des spécificités régionales.

Dans notre étude, nous avons pu mettre en évidence certaines évolutions dans la délivrance au cours des 4 années. La diminution des médicaments utilisés dans les troubles gastro-intestinaux est une conséquence de la réduction de la prescription de la dompéridone pour laquelle l'ANSM a émis de nouvelles mises en garde vis-à-vis du risque d'effets indésirables cardiaques à type d'allongement du segment QT, d'arythmie ventriculaire et de mort subite. Ce rappel fait aux professionnels a été réalisé en 2011, soit au début de notre étude et semble être à l'origine de cette division par deux de l'exposition à la dompéridone entre 2011 et 2014. De manière analogue, les préparations nasales et les médicaments utilisés pour le rhume, contenant pour certains de la pseudoéphédrine, ont fait l'objet d'une mise en garde en 2008 pour un risque d'effets indésirables graves cardiovasculaires et neurologiques centraux. Les contre-indications ont été étendues et des mentions de sécurité et de prudence dans les publicités à destination du grand public ont été réalisées. Ces mesures expliquent probablement la forte diminution observée dans notre étude. Malgré cela, dans des études ultérieures, l'ANSM a continué de constater une exposition trop forte et des effets indésirables suffisamment graves pour prendre la décision en 2017 d'interdire les publicités pour ces médicaments (234). Il sera intéressant de voir

dans une future mise à jour de ce travail l'effet de cette nouvelle décision sur le niveau d'exposition après 2017. La diminution de l'exposition aux antibiotiques pourrait indiquer un effet des différentes campagnes de publicité en faveur d'une utilisation plus raisonnée des antibiotiques même si l'effet de ces campagnes, évalué en population générale, est moins marqué (175) et que les indications de traitements antibiotiques sont plus larges chez la femme enceinte qu'en population générale. L'augmentation de la délivrance d'homéopathie pourrait traduire le fait que les patientes et les professionnels se tournent vers des alternatives non médicamenteuses pour le traitement des maux de la grossesse. Néanmoins, en parallèle de cette augmentation, nous ne constatons pas de diminution des alternatives médicamenteuses ce qui pourrait indiquer une utilisation simultanée des deux types de traitements. En raison du prochain déremboursement de l'homéopathie, celui-ci n'apparaîtra donc plus dans l'EGB et il sera impossible de voir l'impact du déremboursement sur la consommation pendant la grossesse.

Parmi les tendances marquées au cours de la grossesse, on remarque que pour certaines classes thérapeutiques, l'évolution est croissante du début à la fin de la grossesse. C'est le cas pour les préparations antianémiques, les médicaments pour les troubles de l'acidité gastrique, les anti-infectieux et les antifongiques. Ces classes de médicaments correspondent aux traitements des pathologies dont la fréquence est largement augmentée par la grossesse et au cours de la grossesse. Ainsi les préparations antianémiques sont utilisées dans le traitement de l'anémie dont la fréquence croît au fur et à mesure de la grossesse. Les pansements gastriques traitent les pyroses qui augmentent avec la compression de l'estomac par l'utérus grandissant en fin de grossesse. Les anti-infectieux et antifongiques traitent les mycoses et infections vulvo-génitales qui sont grandement favorisées par la grossesse. Ces familles suivent donc logiquement l'augmentation de l'incidence des pathologies qu'elles traitent au cours de la grossesse. L'homéopathie, utilisée dans le traitement de toutes ces affections et en préparation à l'accouchement voit elle aussi son exposition croître avec la grossesse. Inversement on remarque que certaines classes thérapeutiques sont moins délivrées au cours de la grossesse. Par exemple, l'exposition aux antibiotiques diminue avec l'âge gestationnel, un résultat non retrouvé par d'autres études (235). Le biais de temps non mesurable peut expliquer ce phénomène car en fin de grossesse, l'utilisation des antibiotiques chez la femme enceinte est élevée en

hospitalisation puisque l'administration d'antibiotiques par voie intraveineuse est recommandée dans la prévention de l'infection materno-fœtale à streptocoque B en cas de portage asymptomatique ou en cas de rupture prolongée de la poche des eaux de plus de 12 heures. Ces expositions ne sont pas capturées dans l'EGB et viendraient probablement remonter le niveau d'exposition en T_3 . On remarque une diminution de la classe des hormones sexuelles ce qui s'explique par le fait qu'elles sont en quasi-totalité représentées par les contraceptifs qui sont arrêtés dès le diagnostic de la grossesse. La poursuite de ceux-ci jusqu'au T_3 semble être un indicateur de possibles dénis de grossesse. On remarque une diminution des traitements utilisés dans le cadre des allergies ou des maladies inflammatoires avec les antihistaminiques, les corticoïdes et les collyres ophtalmologiques. Il est probable que l'immunodépression induite par la grossesse diminue les symptômes des pathologies associées à ces traitements et aide à en réduire leur consommation pendant la grossesse. Enfin les traitements psycholeptiques diminuent également au cours de la grossesse, leur utilisation est notamment à risque de syndrome de sevrage si l'utilisation est poursuivie dans le dernier mois de la grossesse ce qui pourrait expliquer en partie la diminution. Néanmoins, il est plus probable qu'il s'agisse d'une volonté de réduire les traitements psychotropes pendant la grossesse si on en juge par la diminution plus marquée en T_1 qu'en T_3 .

D'autres spécialités comme les antalgiques et les médicaments pour les troubles gastro-intestinaux stagnent alors que les douleurs augmentent plus la grossesse progresse notamment avec l'apparition des contractions de fin de grossesse dites de Braxton Hicks à T_2 et surtout à T_3 . Comme décrit dans les limites de l'étude (section 4.1), les médicaments donnés pour traiter des symptômes intermittents tels que les douleurs de règles à T_0 , les douleurs ligamentaires à T_1 et T_2 et les douleurs de contractions à T_3 sont donnés en boîtes entières. Il y a donc un phénomène d'accumulation de boîtes avec des prescriptions faites pour anticiper un besoin régulier. L'exposition apparaît régulière ou décroissante alors que la consommation peut, à l'inverse, augmenter. Le médicament de première intention dans les douleurs ligamentaires de T_1 est le phloroglucinol de la famille des médicaments pour les troubles gastro-intestinaux. On voit que l'exposition triple entre T_0 et T_1 car la fréquence de ce type de douleurs est très élevée. Ensuite on observe une décroissance puis une stagnation de la dispensation de boîtes. Il est fort probable que les patientes aient

suffisamment de boîtes accumulées en T₁ pour ne plus avoir besoin de prescription et donc de délivrance en T₂ et T₃ montrant une décroissance artificielle. De la même manière, on voit que la prescription d'antalgiques augmente à T₁ et T₂ puis diminue à T₃ alors que les patientes vont en consommer probablement plus lors de cette dernière période. Le phénomène d'accumulation intervient plus tôt pour le phloroglucinol car c'est le traitement de première intention tandis que le paracétamol est utilisé en cas d'échec du phloroglucinol seul.

4.3 Evolution de la prescription des suppléments

Ce travail a permis de mettre en avant un réel progrès dans l'application des recommandations des sociétés savantes de la part des professionnels de santé. En effet concernant la prescription de l'acide folique et de la vitamine D, on constate que le profil de prescription est conforme aux recommandations avec une forte prescription d'acide folique en T₀ et T₁ et une faible prescription en T₂ et T₃. De plus on voit que la prescription d'acide folique, quand elle est initiée en T₀, est bien maintenue pendant toute la période de l'organogénèse du T₁. Pour la vitamine D, la prescription unique d'une ampoule est bien respectée avec des délivrances à T₂ ou T₃. Entre 2011 et 2014, 10% de femmes enceintes supplémentaires se voient délivrer de la vitamine D, ce qui semble montrer une amélioration de la prescription. De plus, il existe des compléments alimentaires riches en acide folique et en vitamine D qui sont prescrits par les professionnels de santé mais non remboursés amenant des valeurs déjà élevées de couverture à des chiffres probablement encore meilleurs. Il sera intéressant de voir si cette progression se maintient dans le temps et quelle sera la valeur plafond.

La prescription de fer est stable au cours de la période à des niveaux plus élevés que dans d'autres pays européens, avec 36% en Italie (230) ou 54% en Allemagne (233). La prévalence de l'anémie est estimée autour de 20% (236) dans les pays industrialisés et varie plus largement dans les pays en voie de développement entre 20% et 50% (237–240). La correction des déficits en fer est importante pour maintenir cette prévalence au plus bas. La prévalence du déficit en fer est élevée notamment au cours de la grossesse et elle est estimée en France à 60% (241). On voit qu'avec une exposition à 60%, le dépistage et la prise en charge en France semble exemplaire et explique que l'exposition soit stable dans le temps car elle semble avoir atteint le niveau nécessaire pour couvrir les déficits au cours de

la grossesse. Il est important que le taux de délivrance ne dépasse pas le taux de déficit car une supplémentation systématique en dehors d'une carence peut amener à un risque fœtal par stress oxydatif (242) et une altération des issues de grossesse avec plus de RCIU, plus de naissances prématurées et pour la mère plus d'hypertension artérielle (243). Avec l'augmentation des traitements intraveineux des anémies ferriprives sévères, on risque de constater dans les années à venir une baisse artificielle de la délivrance de fer puisqu'elles ne sont pas accessibles dans l'EGB directement. Néanmoins elles pourront l'être en prenant en compte les hospitalisations de jour pour ce type de traitement.

Concernant la prévention de l'allo-immunisation, après avoir rapidement augmenté entre 2004 et 2008 en passant de 1.4% à 9.5% (179), nous observons un taux de couverture stable entre 2011 et 2014 à 9%. En France, la prévalence du rhésus négatif est estimée à 15% (244). On pourrait alors supposer un manque de couverture mais deux situations amènent à ne pas réaliser cette prescription. La première qui est récente mais en augmentation concerne le diagnostic anténatal du groupe sanguin fœtal qui possède une très bonne fiabilité (245). L'abstention thérapeutique paraît alors une bonne option si le fœtus est de rhésus négatif au test sur sang maternel. La deuxième situation qui est plus sujette à discussion concerne le fait de ne pas prescrire l'injection d'immunoglobulines si le père est de rhésus négatif via une carte de groupe préexistante ou en lui prescrivant la réalisation d'une détermination de groupe sanguin. Ce motif de dispense implique que la paternité soit certaine. Les chiffres de défaut de paternité varient entre les études et dépendent beaucoup de la population étudiée mais semblent plus élevés en France avec presque 10% au lieu de 2% par ailleurs (246,247). Dans le cas où le vrai rhésus paternel s'avère finalement positif et non négatif alors il existe un risque d'allo-immunisation pour la mère lors d'une éventuelle prochaine grossesse.

La vaccination contre la grippe saisonnière doit être proposée aux femmes enceintes car elle offre une protection efficace sans risques identifiés. Nous avons mis en évidence une augmentation de la couverture vaccinale au cours de la période mais elle est extrêmement faible par rapport aux nombres de grossesses couvrant la période hivernale à risque chaque année. En 2019 l'épidémie a duré 8 semaines mais elle avait duré le double en 2017-2018 selon les données du réseau Sentinelles, soit 4 mois sur 12 dans l'année exposant théoriquement la totalité des grossesses menées à terme. Il faut cependant

prendre en compte qu'une partie non négligeable de la vaccination est réalisée en milieu professionnel qui n'est pas comptabilisée dans l'EGB. Descamps *et al.* (248), au cours de l'enquête périnatale qui interroge directement un échantillon aléatoire de femmes enceintes françaises, retrouvent un niveau de vaccination plus élevé de 7.4%. Ainsi malgré cela, le niveau de vaccination semble insuffisant. On observe néanmoins qu'il y a plus de vaccins réalisés pendant la grossesse qu'à T₀, ce qui pourrait indiquer une volonté des professionnels de convaincre leurs patientes de la nécessité de se vacciner en cas de grossesse.

4.4 Prescription des médicaments à risque

Les délivrances des familles fœtotoxiques indiquent une bonne connaissance des professionnels du danger de ces molécules à partir de T₂-T₃ puisqu'on constate des diminutions très marquées entre T₁ et T₂ pour les 3 familles. Les délivrances de cyclines sont divisées par 5, celles d'AINS par 5 également et celles d'IEC/sartans par 3. Alors que les délivrances de cyclines et d'IEC/sartans deviennent anecdotiques dans la période à risque, celles d'AINS restent à un niveau élevé avec 1% et 0.5% aux deux derniers trimestres. Cela semble montrer une moindre attention portée à la délivrance d'AINS, et ce d'autant qu'ils sont une des familles particulièrement susceptibles à la sous-évaluation de la dispensation liée aux médicaments en vente libre. De plus, le niveau de délivrance au premier trimestre est élevé avec presque 5% alors que les indices quant à un risque de fausse couche augmenté s'accumulent (249,250). Enfin le niveau d'exposition mesurée dans cette étude est sous-estimé par le fait que le code ATC utilisé M01A ne contient pas l'exhaustivité des AINS.

Pour les médicaments tératogènes rares, les effectifs observés dans notre étude sont faibles mais on peut tout de même constater des différences entre certains profils de délivrance. On observe que les traitements consécutifs à des pathologies sévères, tels que les antivitamines K après les accidents thromboemboliques ou les antimétoprolitiques comme le méthotrexate dans les cancers, sont vite arrêtés en début de grossesse. A l'inverse les traitements chroniques comme le lithium dans les troubles bipolaires ou le carbimazole dans les hyperthyroïdies sont plus souvent maintenus au cours de la grossesse. Cela pourrait s'expliquer par le fait qu'il s'agit de pathologies difficiles à équilibrer et les changements de traitement sont alors évités.

Avec une délivrance moyenne aux antiépileptiques tous confondus de 0.8%, la France se classe parmi les hauts niveaux d'exposition en Europe avec 0.007% au Danemark, 0.1% à 0.6% en Italie (251,252), 0.2% en Allemagne (233), 0.3% aux Pays-Bas (235) et 0.8% au Royaume-Uni (252). Les spécialités les plus délivrées sont assez semblables avec la lamotrigine en tête dans notre étude, comme au Danemark, en Norvège au Royaume-Uni ou encore aux Pays de Galles. Les Pays-Bas font figure d'exception avec la carbamazépine et l'acide valproïque comme antiépileptiques les plus utilisés (251). Les changements dans les délivrances des antiépileptiques montrent soit une chute rapide au cours de la grossesse dès T₁ soit un maintien du traitement jusqu'à l'accouchement. Quand on détaille la délivrance des molécules les plus à risque comme le valproate, la carbamazépine et le topiramate on observe deux phénomènes. Le premier est qu'il semble y avoir une diminution de la dispensation depuis 2013 mais cela demande à être confirmé sur des effectifs plus importants. Le deuxième est qu'il apparaît une tendance à arrêter les traitements en première intention plutôt que d'envisager une alternative thérapeutique moins à risque. A l'inverse, pour les molécules moins à risque comme la lamotrigine, la délivrance est maintenue au cours de la grossesse. Quand on prend en compte les deux phénomènes on retrouve l'évolution globale de la délivrance des antiépileptiques : l'arrêt précoce des molécules à risques explique la diminution rapide à T₁ tandis que le maintien des molécules non déconseillées explique le plateau en T₂ et T₃. Cette différence montre que les professionnels sont conscients de la différence de risque qui existe entre les différents antiépileptiques. En revanche, la forte proportion d'arrêt de traitement sans délivrance d'alternative thérapeutique jusqu'à la fin de la grossesse pose la question de la pertinence de ces traitements à risque chez des femmes en âge de procréer. En effet ils sont censés être utilisés en dernier recours chez la femme en âge de procréer en cas d'échec des traitements de première et deuxième intention. Or on constate que les arrêts de traitement sont souvent réalisés dans notre étude et semblent indiquer des épilepsies moins sévères que la prescription de ces molécules réservées à des formes sévères d'épilepsie ne le laisserait penser. En France, on constate que le niveau de dispensation globale des antiépileptiques est plus élevé que dans les autres pays européens. Cela peut laisser suspecter une surmédicalisation des épilepsies, ou autres pathologies pour lesquelles un antiépileptique est indiqué. Cette hypothèse est soutenue par la forte proportion d'arrêts des traitements dès le début de la grossesse sans délivrance d'un traitement de

remplacement. Charlton *et al.* retrouvent des expositions plus faibles mais néanmoins plus stables durant la grossesse dans les autres pays, en particulier au Danemark, en Norvège ou au Royaume-Uni (251).

4.5 Impact de la CMU-C sur les comportements de consommation

Nous avons mis en évidence une dispensation globale de médicaments plus élevée chez les bénéficiaires de la CMU-C par rapport aux non bénéficiaires. Ce résultat est cohérent avec les études françaises de Tuppin *et al.* qui ont montré une plus grande fréquence de pathologies chroniques et une plus grande consommation de soins qui en découlent (213,214). A l'étranger ce phénomène a également été observé par Brown *et al.* au Canada (253) et par Wu et Davis-Ajami aux Etats-Unis (254) sur des sous-groupes de femmes enceintes ayant des revenus faibles. La prescription de médicaments en rapport avec les pathologies chroniques tels que les antibiotiques, les antihypertenseurs, les antiépileptiques ou encore les médicaments utilisés dans les troubles psychiatriques est augmentée comme dans les résultats de Tuppin *et al.* (214) en population générale. De plus on constate le même phénomène pour les médicaments qui traitent les symptômes en rapport avec l'état de grossesse tels que les antimycosiques, les médicaments anti-reflux ou encore les antalgiques pour les douleurs. Cela semble indiquer que la fréquence des maux de grossesse est aussi augmentée pour ces patientes. Les vitamines D et l'acide folique sont moins délivrés aux femmes bénéficiaires de la CMU-C et la couverture de la prophylaxie contre l'allo-immunisation est moins bonne chez ces patientes. Les raisons de cette sous exposition sont difficiles à expliquer. La couverture vaccinale contre la grippe, quant à elle, n'est pas différente entre les groupes ($p=0.72$). La délivrance des suppléments en fer est plus élevée chez les bénéficiaires de la CMU-C, probablement en lien avec une prévalence augmentée de l'anémie ferriprive. Il semble ainsi intéressant d'attirer l'attention des professionnels sur ce sous-groupe de patientes vis-à-vis des suppléments recommandés au cours de la grossesse.

5 Conclusion

Ce travail nous a permis de montrer l'intérêt de l'EGB dans la surveillance du médicament prescrit chez la femme enceinte en France. Malgré un échantillon plus réduit que le SNIIRAM, celui-ci permet d'avoir un recul plus important et surtout une meilleure

réactivité avec une mise à disposition annuelle automatique. Les chiffres observés montrent une cohérence avec les résultats précédemment publiés et permettent d'avoir confiance en l'extrapolation de nos résultats à la population entière.

Nous avons pu mettre en évidence une amélioration des pratiques en termes de délivrance. D'un côté les suppléments vitaminiques sont de mieux en mieux délivrés au cours de la grossesse et de l'autre l'éviction des molécules tératogènes et notamment des antiépileptiques est en progression. D'autres pratiques semblent être déjà satisfaisantes comme la prévention de l'anémie par correction du déficit en fer ou la prévention de l'allo-immunisation rhésus. A l'inverse, un effort doit être porté sur l'augmentation de la couverture vaccinale contre la grippe saisonnière qui reste faible, sur l'utilisation d'antiépileptiques à risque chez la femme en âge de procréer et sur les suppléments chez les bénéficiaires de la CMU-C.

6 Valorisation de l'étude

Cette étude a été publiée dans la revue *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* (DOI : 10.1002/pds.4265) en 2017 (Annexe IV). Elle a également bénéficié d'une communication orale durant le congrès ADEL-EMOIS en 2016 dont le résumé a été publié dans la *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique* la même année (DOI : 10.1016/j.respe.2016.01.036).

Le département de la direction de la surveillance de l'ANSM m'a invité à présenter les résultats de cette étude le 20 septembre 2017. Y ont notamment assisté le directeur de l'ANSM, les membres du département de la direction de la surveillance, des représentants des différentes directions des médicaments et des représentants des autres services de l'ANSM. Cette présentation a eu lieu la veille du lancement des nouveaux pictogrammes dédiés aux femmes enceintes. A la suite de celle-ci, un communiqué de presse reprenant les résultats a été publié par l'ANSM et a bénéficié d'un relais médiatique très important dans la presse généraliste (Annexe V). Un communiqué de presse par l'INSERM a également été publié puis une interview sur la chaîne BFMTV a également été donnée par le second auteur de l'article disponible sur : <https://bit.ly/2Poyg7S>.

Dans les mois qui ont suivi, l'ANSM nous a demandé une nouvelle analyse plus large sans exclusion des grossesses précoces afin d'estimer le risque d'exposition. Ce travail a été réalisé et les résultats confiés à l'ANSM.

AXE II :

DEVELOPPEMENT D'UNE METHODOLOGIE POUR LA DETECTION DE SIGNAL CHEZ LA FEMME ENCEINTE A PARTIR DE L'EGB : ETUDE PILOTE SUR LA PREMATURITE

Nous avons montré au cours de notre première étude que l'EGB était une source de données pertinente pour (i) établir un état des lieux de la consommation de médicaments, (ii) décrire les évolutions et (iii) étudier l'influence de facteurs comme le statut socio-économique. Nous avons donc décidé au cours de cette deuxième étude d'évaluer son potentiel pour la détection de signal chez les femmes enceintes en créant une méthodologie adaptée aux particularités de cette base. Pour ce travail, nous nous sommes intéressés à l'identification de médicaments augmentant potentiellement le risque de prématurité.

1 Introduction

Au cours de l'axe I de cette thèse, nous avons montré que l'exposition médicamenteuse des femmes enceintes françaises était élevée. Parmi ces délivrances de médicaments, on retrouve des suppléments recommandés pour la prévention de certaines pathologies mais également des médicaments utilisés dans le traitement de pathologies chroniques préexistantes ou de pathologies apparaissant au cours de la grossesse. Ces expositions peuvent être à l'origine de la survenue d'évènements délétères, en plus de l'effet bénéfique attendu, appelés effets indésirables. La détection de signal a pour objectif d'identifier ces risques médicamenteux potentiels. Etant donné que le statut de grossesse n'apparaît pas en général dans les notifications spontanées, la détection de signal chez la femme enceinte doit s'appuyer sur d'autres sources de données telles que les bases médico-administratives.

Les études pharmaco-épidémiologiques conduites à partir de données observationnelles s'appuient très souvent sur l'utilisation de scores synthétiques tels que le score de propension (*Propensity Score* - PS) et le score pronostique (*Disease Risk Score* -

DRS). Le PS correspond à la probabilité d'être exposé conditionnellement à un ensemble de covariables observées (255). Il permet de minimiser le biais de sélection des études observationnelles pour se rapprocher des conditions de comparabilité des groupes exposés et non exposés d'un essai randomisé. Deux individus ayant une même valeur de PS ont la même probabilité d'être exposés. Le choix des variables à inclure dans le modèle constitue une étape essentielle dans la pertinence finale du score. Ce choix est fait à partir des données de la littérature et des avis d'experts pour sélectionner en priorité les variables associées à l'évènement et les variables de confusion disponibles. Une fois le score estimé pour chaque individu, son intégration dans le modèle final d'analyse peut se faire selon différentes modalités : (i) L'ajustement consiste à utiliser le PS comme covariable dans le modèle estimant la relation entre l'exposition et l'évènement. (ii) La stratification consiste à estimer la relation dans différentes strates d'individus en fonction de leur PS puis à réaliser une moyenne pondérée pour obtenir l'effet du traitement dans l'ensemble de la population. (iii) L'appariement consiste à créer des paires d'individus exposés et non exposés ayant des PS le plus proches possible et d'estimer la relation sur cette nouvelle base appariée. (iv) La pondération consiste à attribuer à chaque individu une pondération qui va dépendre de sa valeur de PS afin de faire varier l'importance des individus sur l'estimation de la relation.

Le DRS correspond à la probabilité qu'un individu a de faire l'évènement en fonction de ses caractéristiques de bases en dehors de l'exposition étudiée. Il a été notamment proposé comme alternative performante du PS lorsque l'exposition d'intérêt est rare (256). Le modèle de prédiction du score est donc construit chez les non exposés puis le score est estimé à partir de ce modèle pour tous les individus exposés et non exposés. Il a comme objectif d'induire une indépendance conditionnelle entre la survenue de l'évènement en l'absence de l'exposition et les covariables considérées séparément. Comme pour le PS, le choix des variables à inclure dans le modèle d'estimation du DRS est basé sur la littérature disponible et les avis d'experts afin de lister les variables liées à la survenue de l'évènement et les variables de confusions connues et mesurées. L'intégration du score dans le modèle reliant l'exposition et l'évènement peut se faire par l'ajustement, l'appariement ou la stratification. Aucune méthode de pondération applicable au DRS n'a été décrite.

Ces deux scores de synthèse permettent de tenir compte de la confusion mesurée pour réduire le biais des relations calculées entre une exposition et la survenue d'un

évènement. Il est donc nécessaire pour assurer la pertinence de ces scores d'avoir à disposition dans les variables mesurées sur les sujets, les variables de confusion associées à l'exposition et à l'évènement d'intérêt. Les bases médico-administratives ne répondent *a priori* pas à cette exigence, puisqu'elles ne contiennent que peu ou pas de données cliniques, de facteurs de risque (tabagisme etc) ou de données socio-démographiques. Cependant, ces bases contiennent un grand nombre d'informations qui peuvent permettre de recouvrir une partie de ces facteurs de confusion non mesurés. A partir de cette hypothèse, Schneeweiss *et al.* ont proposé le score de propension en grande dimension (High Dimensional Propensity Score – HDPS (173)) consistant en une construction automatisée d'un score de propension à partir de l'identification par criblage (« screening ») de variables associées à l'évènement et au traitement d'intérêt. Kumamaru *et al.* ont proposé une version en grande dimension du DRS (hdDRS) (257). Ces scores ont été utilisés dans des études observationnelles de pharmacoépidémiologie (258).

L'objectif principal de l'axe II était de construire une méthodologie de détection de signaux basée sur l'utilisation de scores de synthèse en grande dimension chez la femme enceinte. Le premier objectif secondaire était de comparer les performances du DRS et du PS pour la détection de signal. Le second objectif secondaire était d'évaluer l'impact des différentes modalités possibles pour la construction et l'utilisation des scores sur leur pouvoir prédictif et l'intérêt des signaux générés.

Afin de répondre à nos objectifs, nous avons choisi de réaliser une étude pilote sur la détection de signal des médicaments potentiellement associés au risque de prématurité. Chaque année en France, ce sont 7% des nouveau-nés qui naissent avant 37 SA (227). Ce chiffre est à peu près stable dans tous les pays industrialisés même si les Etats-Unis se démarquent avec un taux plus élevé à plus de 12% (259). Le coût annuel de la prise en charge des prématurés représente plus de 1.5 milliards d'euros selon les pouvoirs publics et un plan « prématurité » a été lancé en 2013 avec 5 axes prioritaires tels que la prévention durant la grossesse, la coordination des soins dans les services de néonatalogie, l'amélioration de l'accueil du nouveau-né prématuré, l'harmonisation du suivi du prématuré par la formation des professionnels et enfin le soutien à la recherche dans le domaine. L'âge gestationnel est renseigné dans le PMSI et sa fiabilité a été montrée par Quantin *et al* (260). Nous souhaitons évaluer la capacité des scores à traiter la confusion et notamment certains

biais tels que le biais d'indication ou le biais protopathique (140). Celui-ci est particulièrement marqué dans le cas de la prématurité puisque les prodromes de la maladie constituent la menace d'accouchement prématuré dont le traitement est principalement médicamenteux grâce aux inhibiteurs calciques en première intention et l'atosiban en cas d'échec (biais d'indication). Mais de nombreux médicaments sont aussi utilisés dans la gestion des premières contractions avant que la menace d'accouchement prématuré ne soit diagnostiquée (biais protopathique) tels que le phloroglucinol, le paracétamol ou l'hydroxyzine. Il nous paraissait donc intéressant d'évaluer la capacité des scores à éliminer ces associations attendues dans un modèle naïf.

2 Matériel et méthodes

2.1 Données

L'algorithme d'extraction des grossesses utilisé dans ce deuxième axe est le même que celui utilisé au cours de l'axe I. Nous avons cependant pu étendre notre période d'inclusion. Comme nous avons mené cette étude au cours du début de l'année 2018 nous avons pu ajouter les années 2015 et 2016 par rapport à la première étude. Par ailleurs, pour la première étude, il était important que notre échantillon soit à la fois le plus représentatif possible et le plus homogène au cours de la période et nous avons décidé dans ce but de restreindre le début de la période à 2011, c'est-à-dire à l'ajout de la MSA et du RSI dans l'EGB permettant d'obtenir plus de 85% de la population dans le SNIIRAM et ne pas créer de tendances artificielles avec ce changement d'inclusion dans la base entre 2010 et 2011. Pour la détection de signal, en revanche, cette limite n'entre pas en ligne de compte et nous sommes remontés jusqu'à 2009 pour inclure les grossesses à partir du PMSI en sachant que ces années ne contiendraient pas les bénéficiaires de la MSA et du RSI. Cela nous a permis d'augmenter notre échantillon de plus de 10 000 grossesses. Nous n'avons cependant pas pu reculer plus loin que 2009 car la variable permettant de dater les hospitalisations et les délivrances de médicaments n'est pas assez précise avant 2008.

Le deuxième changement par rapport à la première étude est que nous avons restreint la limite minimale de durée de grossesse à 22 SA au lieu de 10 SA. En effet, l'inclusion de grossesses dont la durée est inférieure au terme minimal pour définir un accouchement prématuré aurait provoqué un biais de temps immortel (155) puisque des

patientes faisant une fausse couche à 10 SA ne pouvaient pas faire l'évènement étudié ici. Pour les âges gestationnels manquants, nous avons appliqué la même procédure que pour l'axe I avec une imputation de ceux-ci à partir de la date des dernières règles.

Les modalités de l'exposition ont également été modifiées puisque l'utilisation d'un troisième trimestre débutant à une date fixe dans la grossesse aurait entraîné un biais lié à une durée d'exposition différente entre le groupe des femmes accouchant prématurément dont le troisième trimestre est plus court et les termes dont le troisième trimestre est complet. Nous avons donc considéré un dernier trimestre d'une durée fixe calculée à partir de la date d'accouchement (T_{BD} pour « trimester before delivery »). En plus de celui-ci nous avons pris comme pour la première étude un trimestre avant la conception (T_0) ainsi que le premier trimestre de la grossesse (T_1). Nous avons choisi d'étudier l'effet des expositions médicamenteuses durant T_{BD} au cours de cette étude et d'utiliser les expositions à T_0 et à T_1 comme variables d'ajustement dans le modèle final. Comme pour la première étude, nous avons considéré pour chaque médicament, une grossesse comme exposée si au moins une délivrance du médicament avait été effectuée au cours du trimestre considéré. Etant donné que nous souhaitons faire de la détection de signal, nous avons besoin d'une exposition suffisamment fréquente pour obtenir des résultats intéressants. Nous avons donc fixé un seuil d'au moins 5 grossesses exposées dans la cohorte sur l'ensemble des trimestres T_0 , T_1 et T_{BD} .

En plus du statut CMU-C, nous avons inclus l'indice de déprivation sociale (FDep) qui est un indicateur de l'environnement socio-économique de la patiente. Il a été introduit par Rey *et al.* (261) en se basant sur 4 variables que sont le revenu médian des foyers, le pourcentage de bacheliers, le pourcentage d'ouvriers parmi les actifs et le taux de chômage. Le FDep est la première composante de l'ACP pour ces 4 variables à l'échelle de la commune. Il a déjà montré son intérêt dans plusieurs études conduites à partir de ce type de bases en constituant un proxy efficace du milieu socio-économique ((213,262,263) et (264) pour une étude sur la grossesse). Seul le département de résidence des individus était disponible. Nous avons donc calculé un FDep départemental en pondérant chaque commune du département par son nombre d'habitants. Etant donné que le FDep n'a pas été défini pour les départements d'outre-mer, nous avons imputé la médiane des autres départements pour les patientes issues de ces départements. Toutes les variables socio-

démographiques (âge, statut CMU-c et FDep) ont été mesurées à la date de l'accouchement.

De nombreuses pathologies peuvent survenir au cours de la grossesse. Ces pathologies peuvent être spécifiques de la grossesse comme la prééclampsie ou non spécifiques comme l'insuffisance hépatique aiguë. Afin de réduire le biais d'indication et le biais protopathique, il est important de pouvoir prendre en compte la pathologie en elle-même et pas seulement son traitement. Nous avons ainsi établi pour les principales pathologies survenant au cours de la grossesse la liste des codes CIM-10 habituellement utilisés dans la codification des séjours. Ceux-ci ont été extraits, soit des méthodes de bonne pratique éditées par l'Agence Technique de l'Information sur l'Hospitalisation (ATIH), soit quand elles n'étaient pas disponibles, par une recherche de tous les termes se rapportant à la pathologie dans la liste des codes CIM-10 existants. Nous avons colligé l'ensemble des codes pour chaque pathologie en Annexe VI.

2.2 Construction et utilisation des scores

Nous avons voulu tester l'importance des choix méthodologiques pour la construction des scores de propension et pronostiques et leur intégration dans l'analyse. Le premier concerne le choix des variables à inclure dans le modèle avec d'un côté un algorithme sur données complètes et de l'autre un algorithme basé sur une présélection de variables. Pour les deux scores, cette présélection a été faite grâce à la formule de Bross, issue de la procédure HDPS (173), implémentée dans le package R « hdps » (Version 0.1.6 <https://bit.ly/35tNGi3>). A partir des expositions médicamenteuses par trimestre, des pathologies associées et des variables socio-démographiques, nous avons choisi de présélectionner 200 variables à inclure dans la construction des modèles des scores. De plus, Schneeweiss recommande d'inclure directement les variables socio-démographiques dans les variables sélectionnées après application de la formule de Bross. Nous avons donc ajouté l'âge maternel, le statut CMU-C et le FDep à ces 200 variables pour des sous-ensembles présélectionnés de 203 variables. Nous avons donc pour l'estimation des deux types de score pour chaque médicament, d'un côté une base de variables non triées et de l'autre une base de 203 variables sélectionnées par l'algorithme HDPS.

Le calcul de ces scores repose le plus souvent sur des modèles de régression classiques dont le type dépend de la nature de l'évènement ou de l'exposition, si la variable est continue, multinominale ou encore binaire. Avec l'approche en grande dimension, ces méthodes deviennent limitées dans la gestion d'un grand nombre de covariables. Dans ce contexte, d'autres approches ont été mises en avant, ces méthodes sont celles dites d'apprentissage automatique (« *machine learning* »). Parmi ces méthodes, la régression lasso dont l'acronyme signifie « Least Absolute Shrinkage and Selection Operator », a été développée par Robert Tibshirani (265) en 1996 et permet une contraction des coefficients de la régression, c'est-à-dire que les coefficients sont estimés avec une pénalisation. Le paramètre de régularisation noté λ est celui que l'on fait varier pour obtenir le chemin de solution du modèle et trouver la meilleure valeur de λ . Cette méthode permet une sélection consistante et parcimonieuse des variables à inclure dans le modèle de prédiction (266). Ahmed *et al.* ont utilisé la régression logistique lasso pour la détection de signaux à partir des bases de notifications spontanées et Courtois *et al.* l'ont utilisée pour le calcul de score de propension appliqué à la détection de signal sur les notifications spontanées (91,267). Le lasso a été appliqué avec le package « *glmnet* » qui permet l'application du lasso aux modèles linéaires généralisés, logistique dans notre cas, avec pour paramétrage un nombre de λ à tester de 1000 et la mesure à maximiser était l'aire sous la courbe ROC (AUC pour Area Under Curve). Afin de limiter le surajustement, nous avons choisi d'utiliser la validation croisée pour le choix du lambda minimal en partitionnant notre population en 5 échantillons (5 « folds »).

Une autre méthode populaire de d'apprentissage automatique est le « boosting » (268). C'est une technique ensembliste qui consiste à agréger des classifieurs élaborés séquentiellement sur un échantillon d'apprentissage dont les poids des individus sont corrigés au fur et à mesure. Les classifieurs sont pondérés selon leurs performances. Le « gradient boosting » (269) ajoute le principe itératif de construction dans le but d'optimiser une fonction de perte ou de gain en fonction du type d'évènement. Cette méthode est particulièrement populaire dans les problèmes de classification car elle a montré des résultats supérieurs à toutes les autres méthodes. Wang *et al.* ont déjà utilisé un algorithme basé sur les arbres de décision pour faire de la détection de signal (270) tandis que le calcul du score de propension via un algorithme de boosting a été effectué par Courtois *et al.* (267)

pour les bases de notifications spontanées et Franklin et al. (271) pour les bases médico-administratives. Pour le boosting, nous avons utilisé le package « xgboost » qui implémente la version améliorée de Tianqi Chen. Les hyperparamètres que nous avons fixés sont ceux conseillés par Owen Zhang, multiple vainqueur de compétition de machine learning, détaillés par Chen en 2016 (272). Le nombre d'arbres (nrounds) a été fixé à 1000 comme le λ du lasso, le taux d'apprentissage (η) a, quant à lui, été fixé à 0.1 et la profondeur maximale des arbres (max_depth) à 4. Le paramètre à maximiser était aussi l'AUC et comme pour le lasso, nous avons utilisé la validation croisée pour limiter le surajustement.

Afin de rendre les deux analyses les plus comparables, nous avons utilisé la même partition de notre population, pour la validation croisée entre le lasso et le boosting. De plus, nous avons imposé une répartition aléatoire mais équilibrée des exposées dans chacun des échantillons. Afin d'avoir un reflet des conséquences de ces choix méthodologiques en termes de calcul, nous avons enregistré le temps de calcul nécessaire pour l'estimation du PS et du DRS de tous les individus pour chaque médicament dans les 4 configurations croisant l'utilisation ou non d'une présélection et le type de méthode d'apprentissage automatique. Les calculs ont été réalisés sur un serveur muni d'un processeur i9 9900K (8 cœurs, 16 threads, 3.6 GHz) et 16 Giga-octets de mémoire vive.

Plusieurs façons d'intégrer le score dans le modèle final sont possibles et la revue de la littérature ne permettant pas de montrer la supériorité d'une de ces techniques sur les autres, nous avons décidé de les explorer dans notre étude à l'exception de la stratification. En effet, les scores estimés pour les expositions rares ne donnant pas suffisamment de valeurs différentes pour la construction de strates, les modèles ne pouvaient pas être estimés pour ces médicaments. Etant donné le nombre important de médicaments concernés, la stratification a été exclue. En premier lieu, nous avons exploré l'ajustement, en incluant la variable score comme covariable du modèle. Nous avons également exploré l'utilisation de la pondération dans l'intégration du score dans le modèle, celle-ci n'étant appliquée qu'au PS. Dans une préanalyse, nous avons comparé deux pondérations populaires en pharmacoépidémiologie, l'inverse probability of treatment weighting (273) et son extension le matching weights (274). La première pondération vise à appliquer à chaque individu un poids inverse de la probabilité d'avoir reçu le traitement ou d'être malade, probabilité ici estimée par le score. La pondération inverse réduit le poids de ceux qui

avaient de fortes chances de recevoir le traitement réellement reçu d'après leurs caractéristiques de base, et augmente le poids de ceux qui avaient peu de chance de recevoir le traitement effectivement reçu. Ainsi, les groupes traités et témoins sont rendus comparables, car ils auraient eu les mêmes chances d'être traités si le traitement n'avait pas été donné. Le matching weights ressemble à l'appariement sur le score de propension. Il permet des tests statistiques d'équilibre, une population cible clairement identifiée avec une propriété d'échantillonnage optimale, et l'absence de choix d'un algorithme ou d'une distance maximale tolérable comme pour l'appariement (275). Comme les pondérations présentaient des résultats concordants, nous avons choisi de n'en présenter qu'une seule dans cette étude. Le matching weights étant plus stable quand le score de propension s'approche de zéro ou un et ayant montré auparavant des signes de supériorité à l'autre méthode, nous avons préféré garder celle-ci (275). Enfin la dernière manière d'intégrer le score dans notre étude est l'appariement. Nous avons choisi un ratio typique de 1:1 entre les exposées et non exposées pour convenir au plus grand nombre d'expositions. Concernant le choix des paires en fonction de la distance, nous avons choisi de réaliser un appariement optimal qui a fait ses preuves dans son utilisation avec le PS (276,277). Au final nous arrivons à 8 combinaisons pour le DRS et 12 combinaisons pour le PS, en plus du modèle sans utilisation des scores, ce que nous désignerons par modalités dans la suite (Figure 18).

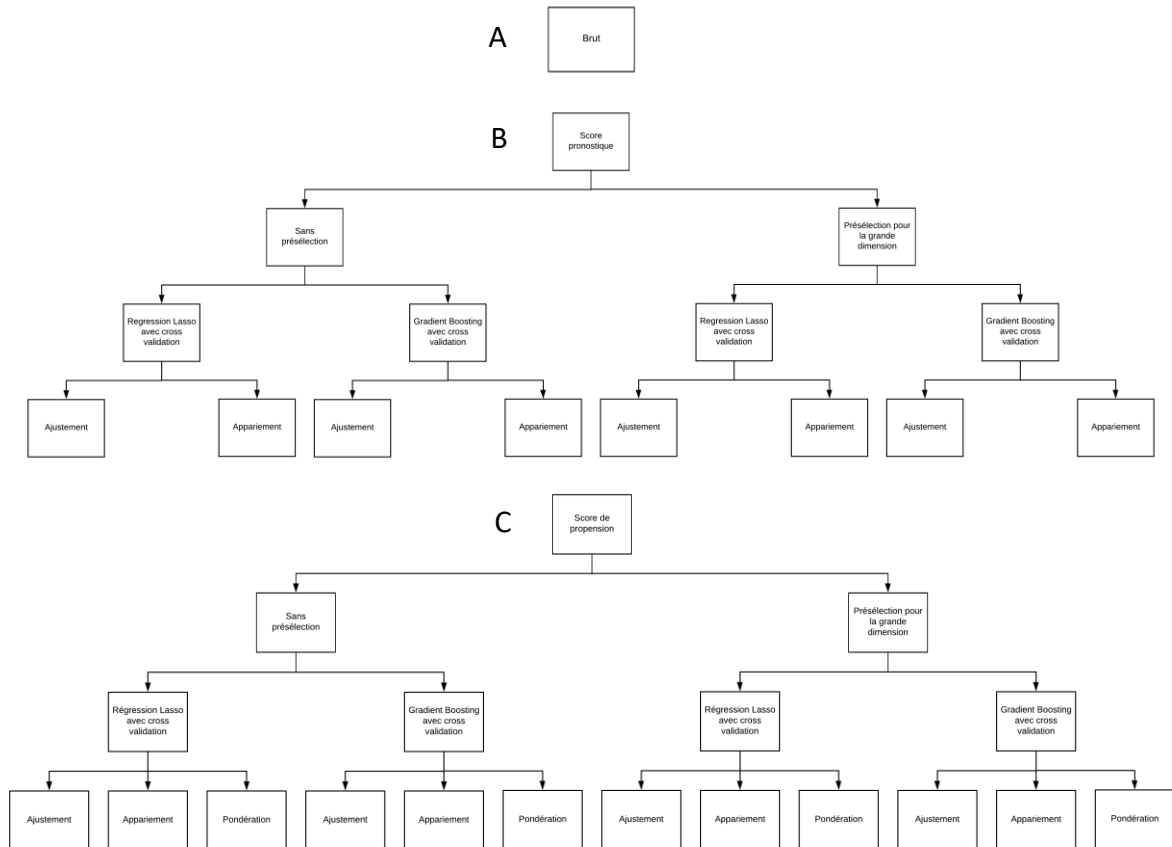


Figure 18 : Répartition des modalités avec 1 modèle brut (A), 12 modalités avec le score de propension (B) et 8 modalités avec score pronostique (C).

Le modèle logistique final brut, c'est-à-dire sans intégration des scores a été défini de la manière suivante :

$$\text{Logit}(\Pr(Y = 1 | X_{T_0}, X_{T_1}, X_{T_{BD}})) = \beta_0 + \beta_{T_0} X_{T_0} + \beta_{T_1} X_{T_1} + \beta_{T_{BD}} X_{T_{BD}}$$

où X_{T_0} , X_{T_1} et $X_{T_{BD}}$ sont les expositions binaires à chaque période considérée et Y est la variable binaire de l'accouchement prématuré. Nous estimons les valeurs de β_{T_0} et β_{T_1} dans ce modèle car ces expositions sont un très bon moyen d'ajuster sur une exposition antérieure voire chronique mais nous cherchons à estimer le risque à court terme des expositions médicamenteuses vis-à-vis du risque de prématurité et c'est donc $\beta_{T_{BD}}$ qui va être notre coefficient d'intérêt pour la suite de l'étude. Puisque nous voulions détecter les médicaments à risque de prématurité, nous avons effectué des tests unilatéraux. Etant donné le grand nombre de tests réalisés dans le cadre de la détection de signal, il est important d'ajuster la valeur des p-values en tenant compte de ces tests multiples. Nous

avons fait le choix d'utiliser la procédure de Benjamini et Hochberg avec un seuil à 0.20 (278) permettant le contrôle du critère FDR (False Discovery Rate), défini comme l'espérance du taux de faux positifs.

Pour représenter les p-values des modèles finaux selon les différentes modalités utilisées, nous avons utilisé une représentation en « *heatmap* » qui fait correspondre à la valeur des p-values présentées sous la forme d'une matrice (médicaments x modalités) un nuancier de couleurs. De plus, les lignes et colonnes de la matrice sont ordonnées au moyen de classifications hiérarchiques représentées par des dendrogrammes et qui permettent de regrouper des modalités dont les p-values sont proches. Nous avons utilisé le package « *gplots* » pour la réalisation du « *heatmap* » et du dendrogramme (version 3.0.1).

2.3 Proposition d'un nouveau critère : le p-value relative decrease (p-RD)

A la fin de notre étude préliminaire, nous avons pensé qu'il serait aussi intéressant d'étudier la variation des p-values observées avec un modèle brut et avec un modèle intégrant un score. Nous sommes partis de l'idée que s'il existe un effet du médicament sur le risque de prématurité alors la prise en compte du score qui est supposée éliminer une partie de la confusion et des biais devrait permettre une diminution de la p-value entre le modèle brut et le modèle avec le score. A l'inverse, en l'absence d'effet du médicament, on s'attend plutôt à une augmentation de cette dernière. Nous avons traduit cette idée par un nouveau critère de décision pour la détection de signal appelé p-value relative decrease (p-RD) ou taux de décroissance de la p-value. Celui-ci est défini de la manière suivante :

$$p\text{-RD} = \frac{p_{brut} - p_m}{p_{brut}}$$

Dans cette formule, p_{brut} est la p-value de l'exposition durant le trimestre précédant l'accouchement appelé T_{BD} dans le modèle brut et p_m est la p-value pour cette même période d'exposition mais dans le modèle prenant en compte le score. Diviser par la p-value du modèle brut, permet d'obtenir un taux de variation et de limiter l'importance de la p-value initiale dans la valeur finale du p-RD puisqu'il s'agit de s'intéresser plus au sens de variation qu'à la valeur initiale. Nous avons posé la condition que pour utiliser le p-RD, l'association devait être significative au seuil de 0.20 pour le modèle prenant en compte le

score soit $p_m < 0.20$. De plus, nous souhaitons identifier les médicaments pour lesquels la significativité de l'association dans le modèle prenant en compte le score était plus élevée que dans le modèle brut soit $p_m < p_{brut}$. Le p-RD sera alors de valeur positive dans ces situations et nous avons évalué différents seuils pour ce nouveau critère au cours de l'étude afin d'affiner la détection de signaux.

Nous avons besoin d'un ensemble de référence afin de pouvoir tester la fiabilité des signaux détectés par chacune des méthodes. Les médicaments inducteurs de prématurité sont très peu connus et il n'existe, à ce jour, aucune base de données permettant de les recenser. Nous avons donc dû construire notre propre ensemble de validation pour lequel nous avons eu recours à une double validation. Il était impossible d'évaluer correctement la totalité des médicaments étudiés au cours de l'étude et nous avons donc choisi de n'étudier que les signaux détectés par au moins une modalité parmi les 21. Pour chacun des médicaments concernés, nous avons mené une revue de la littérature scientifique via les moteurs de recherche habituels tels que MEDLINE et Google Scholar afin de recenser les articles traitant du risque de prématurité pour ce médicament avec les mots-clés « preterm birth », « premature birth », « prematurity » ainsi que le nom du médicament. Une fois l'évaluation faite, celle-ci a été soumise à une pharmacovigilante experte pour validation et affinage de l'ensemble de référence. Le système de classification des signaux a été le suivant : (i) Aberrant – pour les médicaments dont des études publiées ont montré des résultats rassurants sur le risque de prématurité ou alors un effet protecteur ; (ii) Potentiel – pour les médicaments dont des études publiées ont rapporté un risque augmenté de prématurité ; (iii) Incertain – pour les médicaments dont les données publiées sont inexistantes ou insuffisantes pour conclure sur un risque potentiel. La synthèse de la revue de littérature est consultable en Annexe VII.

Toutes les analyses de cette étude ont été réalisées avec le logiciel R (v3.2.3).

3 Résultats

3.1 Description de l'échantillon

Grâce à l'ajout des années 2009, 2010, 2015 et 2016 notre base a pu inclure 57 407 grossesses d'une durée supérieure à 22 SA. Sur un total initial de plus de 800 médicaments de classe ATC 5^{ème} niveau, nous en avons retenu exactement 400 qui ont été prescrits au cours d'au moins 5 grossesses. Le nombre total de variables était de 1223 dont (i) 400 expositions médicamenteuses binaires pour les 3 trimestres T_0 , T_1 et T_{BD} pour un total de 1200 variables, (ii) 20 pathologies associées binaires et (iii) 3 variables socio-démographiques que sont l'âge, le statut CMU-C et le FDep. Les médicaments les plus prescrits n'ont pas été modifiés par les modifications des critères d'inclusion puisque le fer est le plus délivré avec 51.2% au cours du trimestre avant l'accouchement (T_{BD}) puis la vitamine D avec 30.6% et le paracétamol avec 30.4% (Tableau 9). On remarque que les médicaments pour lesquels le taux de prématurité parmi les exposées est le plus élevé sont des traitements de la menace d'accouchement prématuré tels que la nicardipine (15.8%), le salbutamol (10.7%) et la bétaméthasone (12.8%) ou des traitements de pathologies à risque de prématurité tels que l'amoxicilline combiné à l'acide clavulanique pour le traitement des infections (9.95%).

Tableau 9 : Les 30 Médicaments les plus prescrits au cours du trimestre avant l'accouchement et taux de prématurité parmi les exposées et non exposées sur les 57407 grossesses de l'EGB sur la période 2009-2016

Code ATC 5 ^{ème} niveau	Médicaments	Pourcentage de grossesses exposées	Pourcentage de naissance prématurée parmi les exposées	Pourcentage de naissance prématurée parmi les non exposées
B03AD03	Sulfate ferreux	51.27%	6.15%	7.76%
A11CC05	Colécalciférol	30.63%	7.79%	6.55%
N02BE01	Paracétamol	30.44%	8.38%	6.30%
A03AX12	Phloroglucinol	25.18%	9.99%	5.90%
A02BX13	Alginique acide en association avec antiacides	13.49%	7.14%	6.90%
J01CA04	Amoxicilline	10.12%	7.85%	6.83%
A02BC01	Oméprazole	9.12%	7.11%	6.92%
G01AF	Sertaconazole	8.77%	6.75%	6.95%
G01AF05	Econazole	8.30%	7.22%	6.91%
R05DB	Hélicidine	6.93%	7.94%	6.86%
J06BB01	Immunoglobuline anti-d (rh)	6.48%	6.69%	6.95%
R01AD07	Tixocortol	5.67%	7.65%	6.89%
WHOME0	Homéopathie	4.47%	6.39%	6.96%
R03AC02	Salbutamol	4.19%	10.72%	6.77%
B03BB01	Folique acide	4.06%	9.27%	6.83%
A12CC	Magnésium	3.29%	7.68%	6.91%
D02AC	Paraffine et produits gras	3.15%	9.33%	6.85%
G01AF12	Fenticonazole	3.08%	6.62%	6.94%
H03AA01	Lévothyroxine sodique	2.76%	6.69%	6.94%
D08AC52	Chlorhexidine en association	2.43%	8.75%	6.89%
A06AD15	Macrogol	2.43%	8.47%	6.89%
H02AB01	Bétaméthasone	2.36%	12.83%	6.79%
H02AB06	Prednisolone	2.35%	7.18%	6.93%
A02X	Autres médicaments pour les troubles de l'acidité	2.23%	7.88%	6.91%
J01CR02	Amoxicilline et inhibiteur d'enzyme	2.22%	9.95%	6.86%
C08CA04	Nicardipine	2.20%	15.81%	6.73%
A02BC05	Esoméprazole	2.19%	9.76%	6.87%
R01AX10	Divers préparations nasales	2.08%	7.53%	6.92%
G01AA51	Nystatine en association	2.07%	7.98%	6.91%

3.2 Construction des scores

A partir des 1223 variables, en l'absence de présélection, la construction des scores utilise 1222 variables (1223 moins la variable d'exposition du médicament à T_{BD}). Les temps de calcul nécessaires à la construction des scores sont plutôt homogènes quand ceux-ci sont calculés à partir du boosting alors que les temps de calculs pour le lasso sont plus élevés pour le PS avec une médiane de 110 et 206 secondes contre 43 et 68 secondes pour le DRS (Figure 19). Les temps de calculs sont également plus hétérogènes pour le calcul du PS avec des écarts interquartiles de 117 et 134 secondes contre 0.24 et 0.65 seconde pour le calcul du DRS. Globalement, le boosting est plus long à estimer les scores que le lasso quels que soient le score et l'utilisation ou non d'une présélection. La combinaison la plus chronophage est l'utilisation du boosting sur le PS en l'absence de présélection avec une médiane de 15 minutes par médicament. On observe que l'effet sur les temps de calcul de l'utilisation d'une présélection est semblable entre le PS et le DRS. On note une très forte réduction du temps de calcul du boosting quand une présélection est faite avec une division par 5 du temps de calcul. L'effet est également présent pour le lasso mais à une échelle moindre avec une division par 2 du temps de calcul.

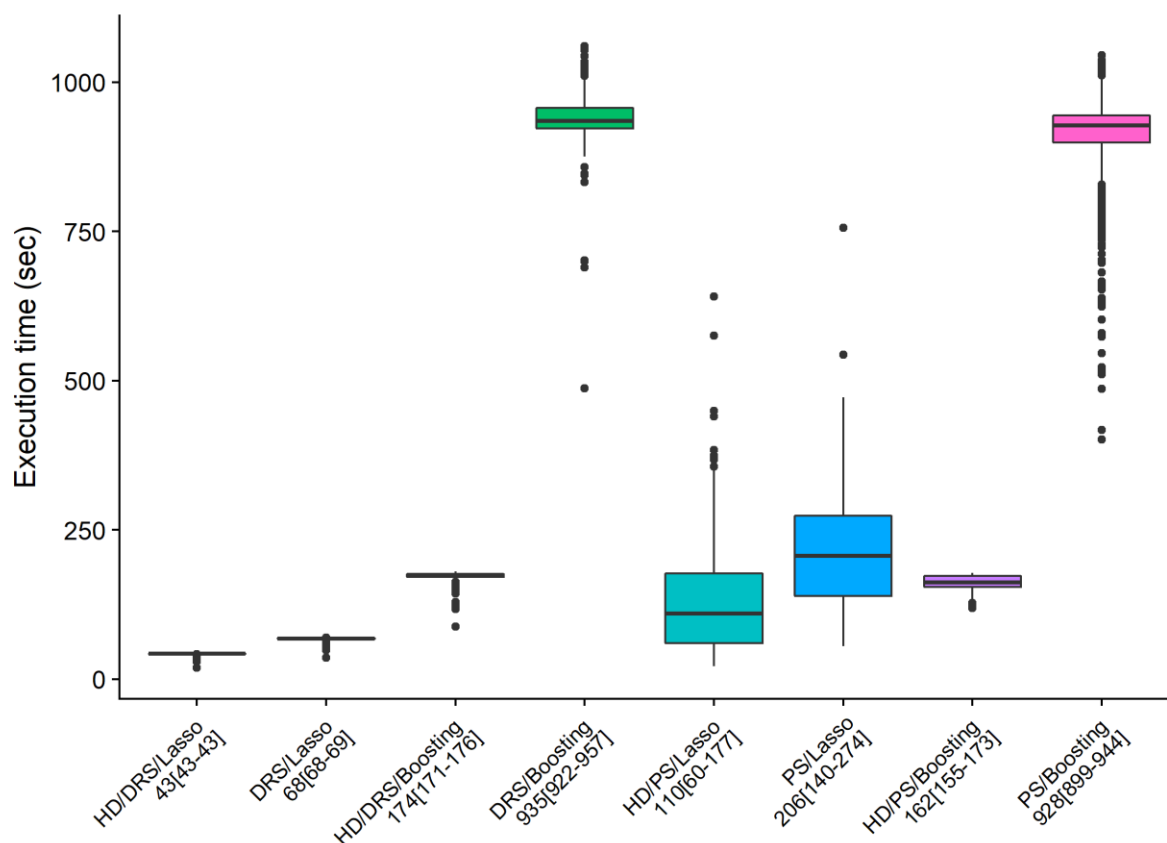


Figure 19 : Distribution des temps de calcul nécessaires à l'estimation de chaque type de score en fonction de l'utilisation d'une présélection et du type d'apprentissage automatique employé.

La Figure 20 représentant la distribution des AUC par score montre d'une part que les médianes d'AUC du PS (0.77/0.75/0.83/0.82) et du DRS (0.78/0.78/0.78/0.78) sont semblables et proches de 0.80. D'autre part on remarque que les AUC du DRS sont beaucoup plus homogènes que celles du PS avec des écarts interquartiles inférieurs à 0.01 pour le DRS et des écarts interquartiles de 0.13/0.12/0.16/0.15 pour le PS. On note que l'influence de la présélection est faible pour le DRS tandis que l'effet est plus important pour le PS avec une diminution plus marquée des AUC en cas de présélection de variables. Concernant le DRS, on note que la meilleure combinaison maximisant l'AUC est celle utilisant le boosting sans présélection. En revanche, c'est l'association du lasso et de l'absence de présélection qui permet d'atteindre les meilleures AUC pour le PS.

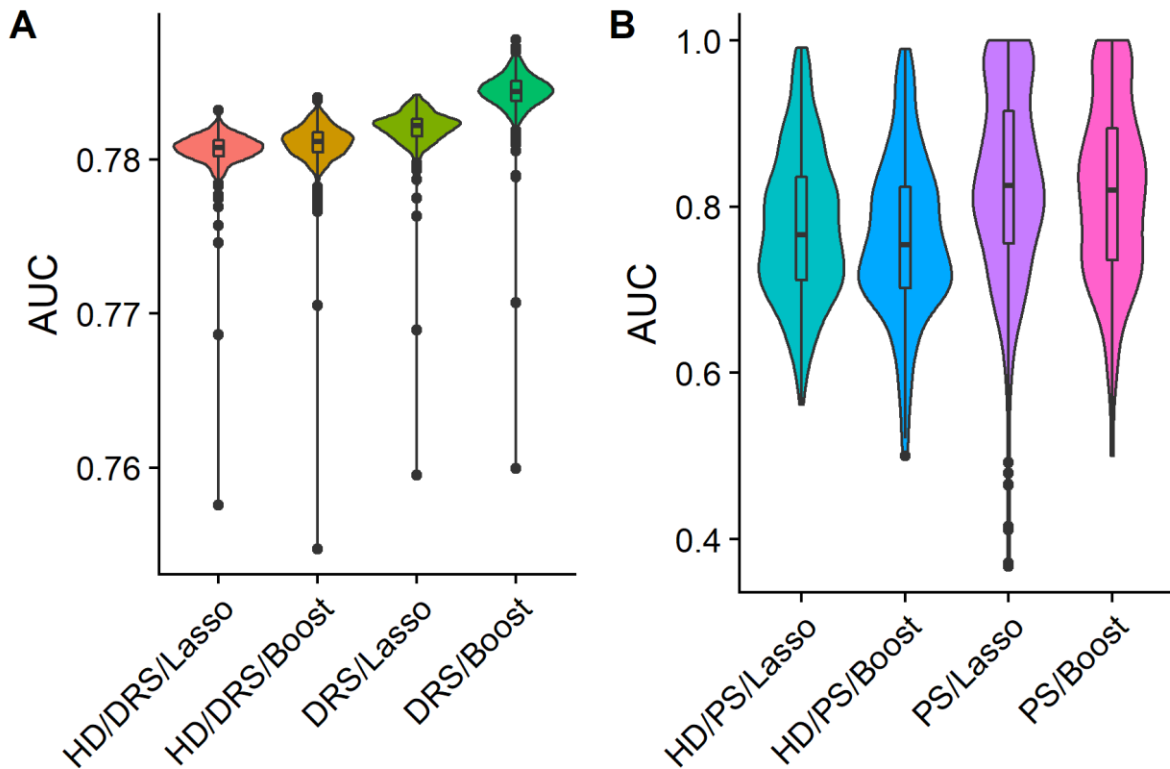


Figure 20 : Distribution des AUC pour le DRS (A) et le PS (B) pour chaque médicament en fonction de l'utilisation d'une présélection et du type d'apprentissage automatique employé.

La représentation en « heatmap » des p-values unilatérales corrigées (Figure 21) entre les expositions au T_{BD} et le risque de prématurité montre que l'utilisation des scores provoque une augmentation globale des p-values. Le paramètre le plus influant sur celles-ci est la façon de prendre en compte le score dans le modèle, au-delà du score en lui-même. En effet on voit que 3 blocs se séparent nettement en fonction du type d'intégration du score avec un bloc ajustement qui est le plus proche du modèle brut. L'appariement et la pondération forment deux autres blocs successifs dans la heatmap. On observe que le comportement des méthodes d'intégration des scores dans le modèle est globalement homogène selon les modalités de construction des scores à l'exception du cas du score PS qui, selon l'apprentissage automatique utilisé, montre des p-values sensiblement différentes ; le dendrogramme sépare d'abord les trois modalités dès la troisième division. A l'inverse, l'utilisation de la présélection n'a qu'un impact faible sur les p-values puisque les couples avec et sans présélection sont dans les branches terminales du dendrogramme et sont donc côte à côte dans la heatmap.

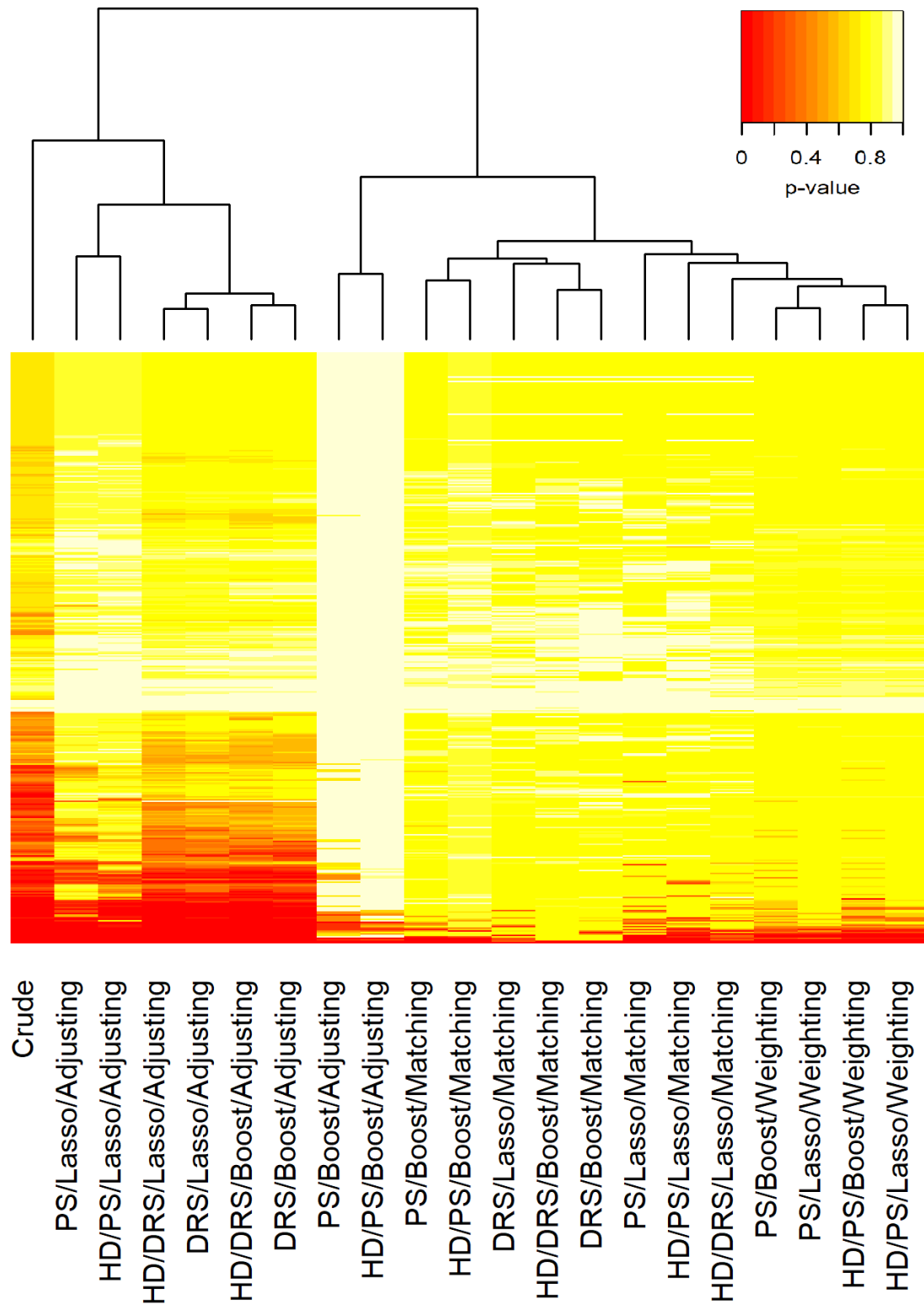


Figure 21 : Heatmap et dendrogramme des p-values unilatérales corrigées pour les tests multiples (BH à 0.20) pour les 400 médicaments selon les modalités de construction et de prise en compte des scores.

3.3 Détection de signaux

Les 21 modalités différentes ont abouti à la génération de 81 signaux à partir des 400 médicaments initiaux (Figure 22), c'est-à-dire 81 associations significatives après correction des p-values unilatérales entre l'exposition au médicament durant les trois derniers mois avant l'accouchement et le risque d'accouchement prématuré. Ces 81 signaux ont été classés à partir de la littérature scientifique publiée et de l'avis d'une experte pharmacovigilante entre les 3 modalités : « Aberrant », « Potentiel » et « Incertain ». Parmi ces 81 signaux, 43 (53.0%) ont été jugés comme « Aberrants » sur un faisceau d'arguments suffisants pour conclure à l'absence de lien avec le risque de prématurité. Pour 24 médicaments, soit 29.7%, les données publiées ne permettaient pas de conclure à la possible présence d'un lien et ont été classés en tant que « Incertain ». Enfin pour 14 (17.3%) d'entre eux, classés comme « Potentiels », des travaux publiés évoquant une possible association avec un risque augmenté de naissance prématurée ont été retrouvés.

Sur ces 81 signaux, certains ont été repérés par plusieurs modalités comme le phloroglucinol qui était significatif avec l'ensemble des 21 méthodes tandis que d'autres n'ont été repérés que par un seul modèle comme l'amoxicilline, signal uniquement généré par le modèle brut (Figure 22). C'est le modèle brut qui a généré le plus de signaux : 76 sur les 81 signaux. Parmi ces 76 signaux, on retrouvait une majorité de faux positifs avec 56.6% de signaux « Aberrants ». 31,6% étaient « Incertains » et 11.8% étaient « Potentiels » (Tableau 10). A l'inverse c'est l'association HD/DRS/Boost/Matching qui génère le moins de signaux avec 1 seul signal « Aberrant ». Les combinaisons DRS/Boost/Matching et DRS/Lasso/Matching ne génèrent chacune que 2 signaux dont 1 en commun considéré comme « Potentiel ». Pour le deuxième signal, le DRS/Lasso/Matching génère un signal « Aberrant » et le DRS/Boost/Matching génère un signal « Incertain ». La dernière modalité d'appariement avec le DRS, HD/DRS/Lasso/Matching génère 7 signaux dont 6 « Aberrants » et 1 « Incertain ». Les modalités combinant le PS et l'appariement génèrent entre 4 et 9 signaux qui sont presque exclusivement des signaux « Aberrants » sans signal « Potentiel ». Les différentes modalités associant la pondération et le PS donnent des résultats similaires avec quelques signaux (entre 5 et 8), exclusivement des signaux « Aberrants » et « Incertains » quelles que soient la méthode d'apprentissage automatique ou l'utilisation ou non d'une présélection. Les modalités intégrant le score par ajustement sont celles dont les

résultats sont les plus proches du modèle brut comme vu dans la heatmap (Figure 21). Quand on associe le PS et le boosting on obtient le nombre de signaux le plus faible des méthodes d'ajustement avec 4 signaux en cas de présélection et 9 en l'absence de présélection. Dans le premier cas, parmi les 4 signaux, 1 est « Potentiel », 1 est « Incertain » et 2 sont « Aberrants ». Pour le deuxième, 2 signaux sont « Potentiels » et 7 sont « Aberrants ». Quand on utilise le lasso pour la construction du PS, on obtient plus de signaux mais sans amélioration de la discrimination, avec en cas de présélection 4 signaux « Potentiels », 5 « Incertains » et 24 « Aberrants ». Ces chiffres sont semblables sans présélection avec respectivement, 5, 4 et 19 signaux dans les mêmes catégories. Les combinaisons qui retrouvent le plus de signaux après le modèle brut sont celles associant le DRS et le boosting avec 9 « Potentiels », 22 « Aberrants » et 12 « Incertains » en cas de présélection et 9 « Potentiels », 23 « Aberrants » et 11 « Incertains » sans présélection.

Nous avons représenté sur la Figure 22, les associations pour lesquelles le p-RD était supérieur à 0.20 par une bordure verte. On remarque que celui-ci n'est supérieur au seuil que pour une minorité de signaux. Dans le cas du PS, seul un signal de la combinaison PS/Lasso/Adjusting obtient un $p\text{-RD} > 0.20$. Le médicament concerné est classé comme « Potentiel ». Pour le DRS, le p-RD est plus souvent supérieur au seuil de 0.20 mais uniquement dans les combinaisons d'ajustement comme pour le PS. En cas de présélection, on obtient 13 signaux ayant un $p\text{-RD} > 0.20$ avec le boosting et 7 avec le lasso. En l'absence de présélection, on en obtient 13 et 6. Quand on regarde la répartition des signaux selon l'ensemble de référence, on observe un changement important par rapport à celles obtenues par la p-value seule, avec pour la combinaison HD/DRS/Boosting/Adjusting, 10 « Potentiels » et 3 « Incertains » tandis que la version sans présélection génère aussi 10 « Potentiels » et 3 « Incertains » mais 2 signaux ne sont pas communs. Avec le lasso, on génère moins de signaux puisqu'il y a 6 « Potentiels » et 1 « Incertain » pour la version avec présélection et 5 « Potentiels » et 1 « Incertain » pour la version sans présélection.

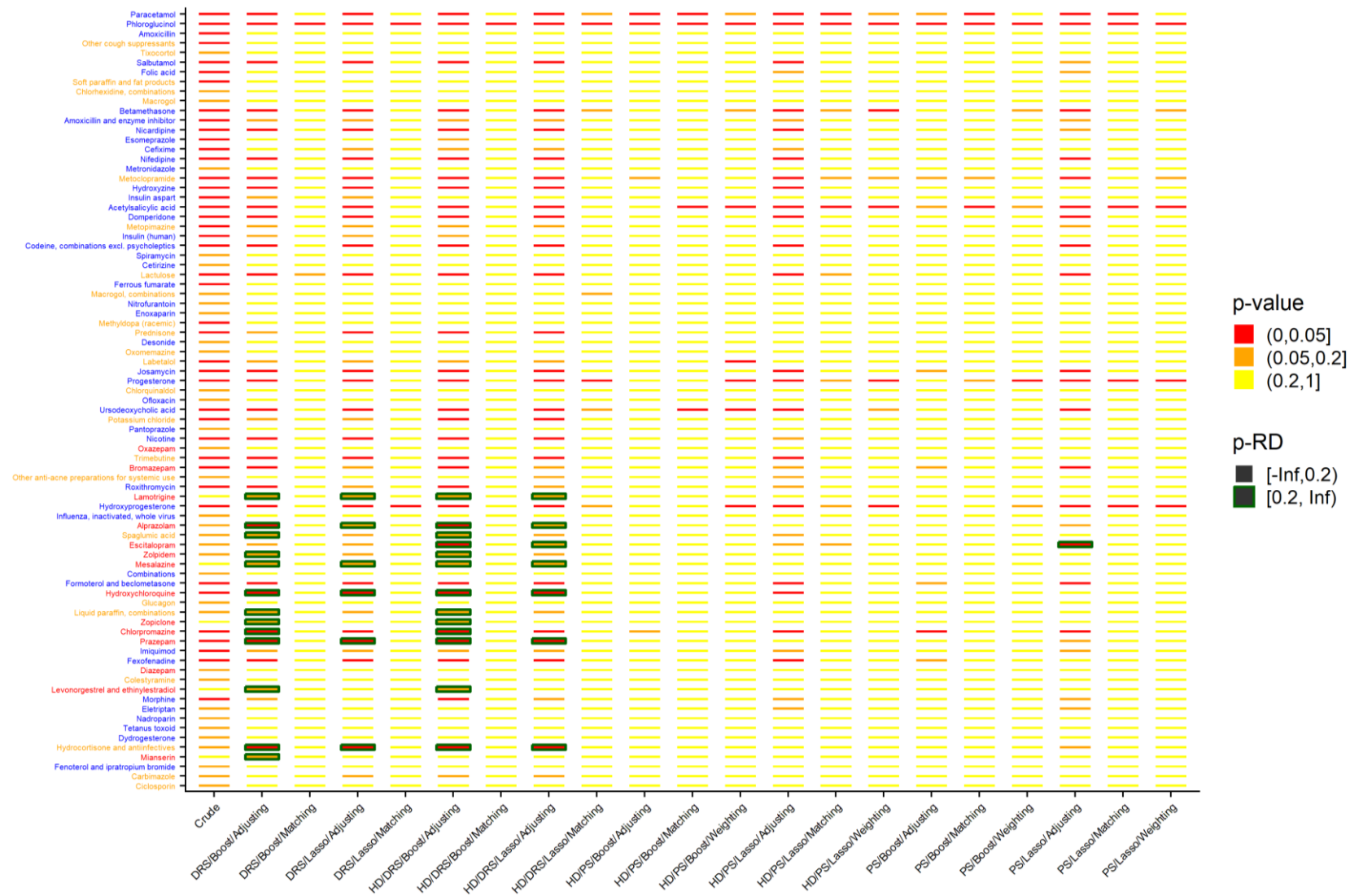


Figure 22 : Résultats de la détection de signaux pour les 21 combinaisons de méthodes pour les 81 signaux générés par au moins une des modalités. La valeur de la p-value est représentée par la couleur à l'intérieur des boîtes et la valeur du p-RD est représentée par couleur de la bordure des boîtes. La couleur du nom des médicaments donne la validation du signal : Bleu = Aberrant, Rouge = Potentiel, Orange = Incertain.

Tableau 10 : Répartition du nombre de signaux générés par chaque modalité pour le DRS (A) et le PS (B).

(A)	Brut	HD DRS Lasso Ajustement		HD DRS Lasso Appariement		HD DRS Boost Ajustement		HD DRS Boost Appariement		DRS Lasso Ajustement		DRS Lasso Appariement		DRS Boost Ajustement		DRS Boost Appariement	
		p	p	p-RD	p	p-RD	p	p-RD	p	p-RD	p	p-RD	p	p-RD	p	p-RD	p
Potentiels	9	9	6	0	0	11	10	0	0	9	5	0	0	12	9	0	0
Incertains	24	12	1	1	0	11	3	0	0	11	1	0	0	10	3	1	0
Aberrants	43	22	0	6	0	24	0	1	0	23	0	2	0	23	0	1	0

(B)	Brut	HD PS Lasso Ajustement		HD PS Lasso Pondération		HD PS Lasso Appariement		HD PS Boost Ajustement		HD PS Boost Pondération		HD PS Boost Appariement		PS Lasso Ajustement		PS Lasso Pondération		PS Lasso Appariement		PS Boost Ajustement		PS Boost Pondération		PS Boost Appariement		
		p	p	p-RD	p	p-RD	p	p-RD	p	p-RD	p	p-RD	p	p-RD	p	p-RD	p	p-RD	p	p-RD	p	p-RD	p	p-RD	p	p-RD
Potentiels	9	4	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	5	1	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0
Incertains	24	5	0	1	0	2	0	1	0	1	0	0	0	4	0	1	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0
Aberrants	43	24	0	7	0	6	0	2	0	7	0	4	0	19	0	5	0	5	0	6	0	5	0	4	0	0

Sur la partie A de la Figure 23, on peut voir le nombre et le type de signaux détectés si on fait varier le seuil de la p-value associé au coefficient de régression de l'association entre le risque de prématurité et l'exposition au médicament durant le trimestre avant l'accouchement. Avec le seuil initial de 0.20 pour les p-values des modèles ajustés, la modalité avec le DRS génère 12 signaux « Potentiels », 10 signaux « Incertains » et 23 signaux « Aberrants ». Le PS avec le seuil de 0.20 génère 5 « Potentiels », 4 « Incertains » et 19 « Aberrants ». Utiliser un seuil plus strict réduit le nombre de signaux détectés puisqu'on passe de 55 à 27 pour le DRS et de 28 à 16 pour le PS. Néanmoins, cette réduction ne s'accompagne pas d'une amélioration de la discrimination des signaux. Ainsi au seuil de 0.20, on a 22% de signaux « Potentiels » pour le DRS et 18% pour le PS tandis que pour le seuil à 0.05 on a 19% de signaux « Potentiels » pour le DRS et 19% pour le PS. Si on diminue encore le seuil de la p-value à 0.005 ou 0.001, le constat est encore moins bon avec la disparition presque totale des signaux « Potentiels » pour ne garder que des signaux « Aberrants » pour les deux scores. Sur la partie B de la figure 30, nous avons réalisé le même exercice en faisant varier le seuil du p-RD pour la détection de signaux à la fois sur le DRS et le PS. On voit que pour un seuil à 0.10, on obtient 71% de signaux « Potentiels » avec le p-RD appliqué au DRS, soit un total de 10 signaux « Potentiels » par rapport aux 12 du modèle brut. Quand on augmente le seuil à 0.20, il ne reste que des signaux « Potentiels » et « Incertains » qui ne diminuent pas en nombre par rapport au seuil de 0.10. En augmentant le seuil progressivement, le nombre de signaux « Potentiels » et « Incertains » commence à décroître avec une diminution du ratio de signaux « Potentiels » par rapport aux signaux « Incertains ». Pour le PS on ne retrouve qu'un seul signal « Potentiel » validé par le p-RD qui l'est à tous les niveaux de p-RD explorés.

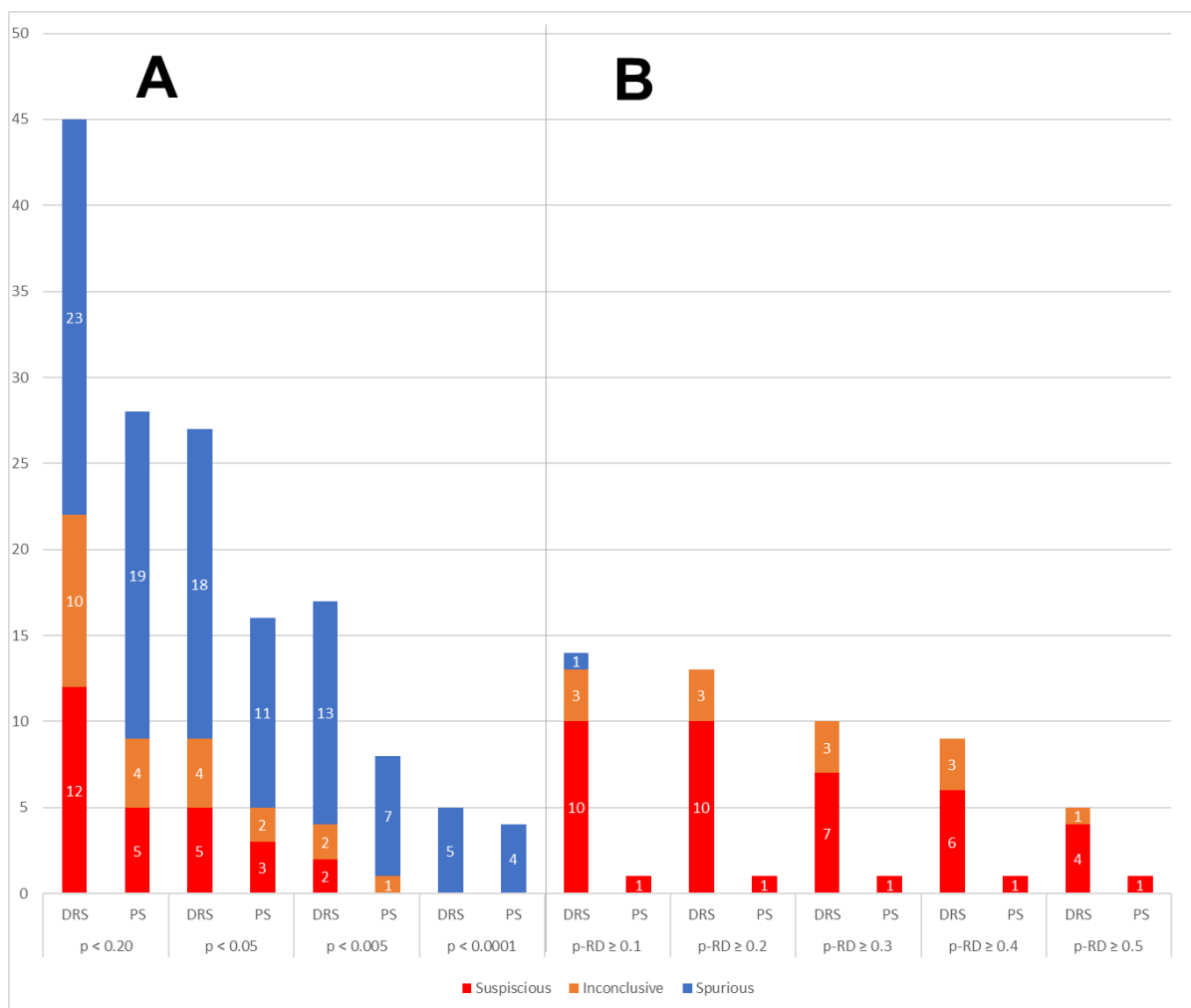


Figure 23 : Nombre de signaux « Potentiels », « Incertains » et « Aberrants » en fonction du type de critère de décision choisi : La p-value du modèle avec ajustement sur le score (A) ou le p-RD (B). Les résultats sont donnés pour le PS et le DRS en fonction de différentes valeurs du seuil pour le critère de décision. Le DRS présenté est celui issu de la combinaison DRS/Boosting/Adjusting et pour le PS, il s'agit de PS/Lasso/Adjusting.

En rentrant dans le détail des signaux générés par le p-RD à partir de la modalité utilisant le score DRS construit par boosting avec ou sans présélection on retrouve différentes familles de médicaments (Figure 22). Parmi eux, ceux de la sphère psychiatrique sont largement représentés. On trouve notamment plusieurs membres de la famille des benzodiazépines avec le bromazépam, l'alprazolam et le prazépam. Deux hypnotiques de type Z avec un effet proche de celui des benzodiazépines, le zopiclone et le zolpidem sont mis en avant par la méthode utilisant le p-RD. On y retrouve également un antipsychotique, la chlorpromazine. Sans présélection, la modalité permet de retrouver un antidépresseur, la miansérine tandis qu'avec présélection c'est un autre antidépresseur, l'escitalopram, un inhibiteur sélectif de la recapture de la serotonine qui est impliqué. C'est ce médicament qui

est également retrouvé quand on applique le p-RD au PS. Les autres médicaments appartiennent à des classes thérapeutiques beaucoup plus variées. On y retrouve en premier un contraceptif associant le progestatif levonorgestrel et l'oestrogène ethinyl estradiol. La lamotrigine qui est un anticonvulsivant utilisé dans le cadre de l'épilepsie notamment, apparaît dans la liste des signaux « Potentiels » généré par le p-RD. L'avant dernier signal « Potentiel » est la mésalazine, un anti-inflammatoire intestinal. Le dernier médicament pointé par le p-RD est l'hydroxychloroquine, initialement utilisé comme anti paludéen mais maintenant largement utilisé dans le domaine de la rhumatologie comme traitement de la polyarthrite rhumatoïde et du lupus. Les trois médicaments « Potentiels » non retrouvés par le p-RD mais retrouvés par le modèle brut sont l'oxazépam, le diazépam et le bromazépam, trois autres benzodiazépines. Il est intéressant de voir que certains de ces signaux tous classés comme « Potentiels » n'étaient pas générés par le modèle brut avec une p-value < 0.20 mais le deviennent avec la prise en compte du score via le p-RD. Les médicaments concernés sont la lamotrigine, la mésalazine, le zopiclone et l'association levonorgestrel et ethinyl estradiol. On trouvera une analyse détaillée des signaux dans la section 4.3.

Le p-RD génère trois signaux « Incertains », le premier est l'hydrocortisone avec antiinfectieux qui est un collyre associant un antibiotique et un corticoïde pour une action anti-inflammatoire et antibactérienne dans les suites d'une chirurgie ophtalmique ou dans des infections de l'œil avec inflammation. Le second signal « Incertain » est la paraffine liquide en combinaison. Il s'agit d'une association entre de la paraffine, de la vaseline et de la lactulose utilisée dans le cadre de trouble du transit de type constipation. Le dernier signal « Incertain » est l'acide spaglumique qui est, comme le premier, un collyre mais utilisé dans le cadre des conjonctivites allergiques et non infectieuses.

Le Tableau 11 reprend les médicaments par ordre décroissant de p-RD sans condition de p-value minimale pour le modèle avec ajustement sur le score DRS. C'est l'alprazolam, évalué comme « Potentiel », qui a le p-RD le plus élevé avec une valeur de 0.76. En deuxième position on retrouve la famille de l'hydrocortisone et antiinfectieux, classée comme « Incertaine » avec un p-RD élevé à 0.76. Le lévétiracétam, un anticonvulsivant comme la lamotrigine, est le troisième médicament en termes de p-RD avec 0.68. Il n'a pas été évalué durant la construction de l'ensemble de référence car sa p-

value était supérieure à 0.20 pour toutes les méthodes même si on remarque qu'elle est juste supérieure pour le DRS/Boost/Adjusting avec 0.22. C'est la même situation avec l'atazanavir, un médicament de la classe des antirétroviraux avec une p-value dans le modèle ajusté de 0.26 mais un p-RD élevé à 0.65. On remarque que globalement les valeurs d'OR augmentent avec l'inclusion du DRS dans le modèle. Cette augmentation peut être faible comme pour l'alprazolam de 2.01 à 2.61 ou importante dans le cas de la lamotrigine doublant de 2.45 à 5.19.

Tableau 11 : Classement des médicaments par valeur décroissante de p-RD sans filtre sur une valeur minimale de p-value du modèle avec ajustement sur le score pronostique (DRS). La couleur rappelle l'annotation du signal : Blanc = Non évalué durant l'étude, Rouge = Potentiel, Orange = Incertain.

Code ATC 5 ^{ème} niveau	Médicaments	Annotation du signal	Nombre de grossesses exposées	Pourcentage de naissances prématurées parmi les exposées	Pourcentage de naissances prématurées parmi les non exposées	Brut			DRS Boost Adjusting	
						OR	p	OR	p	p-RD
N05BA12	Alprazolam	Potentiel	88	18.18%	6.92%	2.01	0.09	2.67	0.02	0.76
S01CA03	Hydrocortisone et antiinfectieux	Incertain	6	33.33%	6.93%	6.71	0.11	12.10	0.03	0.71
N03AX14	Lévétiracétam	NA	36	8.33%	6.93%	1.45	0.68	4.47	0.22	0.68
A07EC02	Mésalazine	Potentiel	62	11.29%	6.93%	2.46	0.22	3.78	0.07	0.67
J05AE08	Atazanavir	NA	14	14.29%	6.93%	2.16	0.66	11.70	0.23	0.65
N03AX09	Lamotrigine	Potentiel	95	5.26%	6.94%	2.45	0.46	5.19	0.19	0.59
N05CF01	Zopiclone	Potentiel	33	18.18%	6.93%	2.11	0.27	3.09	0.13	0.51
A06AA51	Huile de paraffine en association	Incertain	39	15.38%	6.93%	2.51	0.13	3.15	0.07	0.48
N05AA01	Chlorpromazine	Potentiel	32	25.00%	6.92%	4.62	0.00	6.04	0.00	0.47
P01BA02	Hydroxychloroquine	Potentiel	51	31.37%	6.91%	7.45	0.00	9.99	0.00	0.42
H02AB09	Hydrocortisone	NA	34	20.59%	6.92%	1.85	0.45	3.04	0.26	0.41
R01AC05	Acide spaglumique	Incertain	70	14.29%	6.92%	2.10	0.11	2.63	0.07	0.41
N05CF02	Zolpidem	Potentiel	67	14.93%	6.92%	2.02	0.17	2.48	0.11	0.39
N05BA11	Prazépam	Potentiel	31	22.58%	6.92%	3.43	0.03	4.46	0.03	0.28
J04AB02	Rifampicine	NA	5	20.00%	6.93%	4.47	0.35	7.61	0.26	0.25
A11JB	Vitamines avec minéraux	NA	15	13.33%	6.93%	2.06	0.49	3.29	0.37	0.24
B05XA03	Chlorure de sodium	NA	13	15.38%	6.93%	2.69	0.35	3.90	0.27	0.22
R03AK06	Salmétérol et fluticasone	NA	313	9.58%	6.92%	1.35	0.35	1.53	0.27	0.22
N06AX03	Miansérine	Potentiel	6	33.33%	6.93%	6.56	0.25	12.00	0.20	0.21
G03AA07	Lévonorgestrel and éthynylestradiol	Potentiel	17	17.65%	6.93%	2.86	0.23	3.80	0.18	0.20

4 Discussion

Cette étude nous a permis d'explorer les possibilités des scores synthétiques dans la diminution de la confusion inhérente aux bases médico-administratives. Au travers des différentes modalités de construction et d'utilisation des scores, nous avons pu mettre en évidence à la fois les plus efficaces mais également celles n'ayant finalement que peu d'impact sur les performances du score. Avec l'exemple de la prématurité, nous avons montré que l'utilisation seule de la p-value des modèles utilisant les scores offrait un pouvoir discriminant faible mais qui peut s'améliorer en intégrant un nouveau critère de décision pour définir les signaux : le p-value relative decrease (p-RD) qui a permis une meilleure discrimination des signaux générés en réduisant l'impact du biais d'indication.

4.1 Forces et limites

Utilisant la même source de données (EGB), cette étude est soumise aux mêmes limites que la première. Ainsi les médicaments délivrés en hospitalisation, non remboursés ou en vente libre ne sont pas intégrés à la base. Nous avons également fait l'hypothèse qu'un médicament délivré est un médicament consommé et cela dans un délai proche de sa délivrance. De plus, comme on peut le voir dans le tableau XVII, les médicaments signalés par le p-RD sont à des niveaux d'exposition faibles, souvent inférieurs à une centaine d'exposés sur un effectif initial de plus de 50 000 grossesses. Certaines expositions encore plus rares n'ont pas pu être étudiées et cette étude n'est donc pas un panorama exhaustif même si très complet de tous les médicaments possiblement associés au risque de prématurité. Cette détection n'ayant jamais été réalisée, nous n'avons pas de gold standard pour comparer l'efficacité des différentes méthodes. Nous avons donc construit un ensemble de référence spécialement pour cette étude à partir des médicaments détectés par au moins une des 21 modalités. Nous n'avons donc pas pu évaluer certains types d'erreurs telles que la sensibilité. Cet ensemble de référence pourra être utilisé pour de futurs travaux sur cette même question même s'il est probable qu'il sera à compléter avec plus de médicaments pour une base de données qui permettrait d'étudier des expositions plus rares. Enfin le nouveau critère que nous avons imaginé, le p-RD, a montré de bonnes performances dans le cadre particulier de la prématurité qui est particulièrement sujette au biais de confusion mais il sera nécessaire de tester sa pertinence sur d'autres événements indésirables ainsi que sur d'autres bases contenant des informations différentes pour la

construction des scores. Nous avons choisi le seuil de 0.20 de manière empirique sur nos données.

En détaillant les étapes de construction des différents scores, nous avons pu mettre en évidence l'importance des choix méthodologiques dans leur utilisation. En harmonisant les étapes de construction tels que les ensembles de données et les paramètres des méthodes d'apprentissage automatique, nous avons pu proposer une comparaison du PS et du DRS dans de bonnes conditions qui a mis en évidence les forces et les faiblesses des deux scores dans notre exemple. La base de l'EGB étant riche en informations, nous avons pu construire des scores affichant des AUC très correctes justifiant la pertinence de leur utilisation. La prématurité étant une donnée standard concernant les issues périnatales pour toutes les études portant sur la grossesse, nous avons pu accéder à suffisamment de littérature scientifique pour construire un ensemble de référence servant de gold standard pour évaluer les signaux détectés par nos modalités. De plus, le regard d'une experte pharmacovigilante a permis de compléter les données recueillies dans la littérature avec l'expérience clinique et pharmacologique nécessaire à l'évaluation complète d'une relation médicament-effet indésirable.

4.2 Choix des méthodes

Nous avons étudié l'influence de deux modalités de construction des scores, la constitution de l'ensemble initial de variables et le type d'apprentissage automatique utilisé. Nous avons montré que le choix de la méthode d'apprentissage automatique n'avait que très peu d'influence sur le pouvoir prédictif des scores avec des AUC proches pour les deux types de score. En revanche nous avons mis en évidence un impact plus prononcé en termes de détection de signaux notamment avec le score de propension construit avec la méthode du boosting qui conduit à une diminution marquée du nombre de signaux. Le boosting, basé sur une combinaison d'arbres, est une approche très flexible par rapport à la régression lasso et lui donne à la fois plus de possibilités pour la prédiction mais aussi une tendance plus grande au surajustement et en particulier pour les réponses rares ce qui ne concernait pas le DRS dans notre étude mais uniquement le PS (les expositions). Il est donc important d'adapter les paramètres d'apprentissage du boosting en fonction de la fréquence de la réponse. Pour le DRS, nous avons montré une meilleure efficacité du boosting à la fois sur le

pouvoir prédictif et dans la détection de signaux qui semble appuyer l'hypothèse d'une grande efficacité quand l'évènement est suffisamment fréquent.

Nous avons également montré que la présélection d'un sous ensemble de variables avait un impact négatif sur les AUC du PS mais ne changeait que très peu les AUC du DRS. L'effet sur les p-values, même s'il est plus important pour le PS reste marginal comme observé dans la heatmap avec des p-values extrêmement proches pour les combinaisons qui ne varient que par cette modalité. Cela peut s'expliquer par le fait que nous n'avons pas réduit le nombre de variables aléatoirement mais grâce à l'algorithme de schneeweiss *et al.* qui sélectionne des variables pertinentes associées à la fois à l'évènement et à l'exposition grâce à la formule de Bross.

Le choix de la méthode d'apprentissage automatique et de l'utilisation d'une présélection a des conséquences importantes en termes de temps de calcul. Dans des conditions de calcul semblables (mêmes caractéristiques de processeur et paramétrage identique), nous avons montré que le boosting demande plus de temps machine que le lasso. Cette différence est d'autant plus marquée que le nombre de variables augmente. L'impact de la présélection s'est traduit par une division du temps de calcul par 5 avec le boosting contre 2 avec le lasso. Il est à noter que le recours au boosting sans présélection s'est traduit par des temps de calcul de plusieurs jours à partir d'une machine de bureau. En revanche, le temps de calcul du boosting n'est pas dépendant de la fréquence de l'évènement à l'inverse du lasso dont les temps de calcul dépendent de la fréquence de l'évènement et augmentent quand celui est rare comme illustré dans notre exemple entre le DRS avec un évènement fréquent et le PS avec beaucoup d'évènements rares.

Dans notre étude, nous avons évalué en parallèle le PS et le DRS tout au long du processus de calcul et d'utilisation des scores. Alors que les pouvoirs prédictifs des scores sont en médiane peu différents, l'hétérogénéité du PS montre sa forte sensibilité au niveau d'exposition. En comparaison, le DRS se construit avec comme évènement la prématurité chez les non exposées qui reste relativement fréquente. Le PS a également montré une plus grande sensibilité aux modalités de construction du score avec une répercussion plus importante au niveau du comportement des p-values que le DRS. Néanmoins, la différence majeure reste celle concernant la détection de signaux avec en médiane moins de signaux détectés par le PS que le DRS mais également une moins bonne discrimination entre les

signaux « Potentiels », « Incertains » et « Aberrants ». Cette différence est encore plus marquée lorsqu'on applique le p-RD ce qui semble indiquer que la capacité du PS à diminuer la confusion dans notre étude est moindre par rapport à celle du DRS. On peut penser que les données disponibles dans l'EGB au cours de la grossesse n'ont pas été suffisantes pour produire un PS efficace à l'inverse du DRS. L'ajustement sur le DRS a en effet permis de générer 4 signaux « Potentiels » supplémentaires non générés par le modèle brut montrant sa capacité à éliminer une partie de la confusion.

Nous avons comparé différentes utilisations des scores dans le modèle final. L'appariement et la pondération n'ont pas donné de résultats satisfaisants dans notre étude. Nous avons remarqué que l'algorithme d'appariement avait beaucoup de difficultés à trouver des témoins correspondant suffisamment aux cas en se basant sur le score avec des distances élevées voire des échecs d'appariement amenant à des modélisations impossibles pour certaines expositions rares. Il apparaît que nos scores manquaient de variabilité au sein des groupes et un plus grand échantillon pourrait permettre d'améliorer les conditions d'appariement. Pour la pondération appliquée au PS, les résultats n'ont pas été satisfaisants sur nos données quel que soit le type de pondération. L'ajustement est la méthode qui a fourni les meilleurs résultats dans notre étude avec la génération de signaux intéressants mais aussi beaucoup de faux positifs que nous avons mieux contrôlés grâce à l'ajout d'un nouveau critère de décision.

Suite aux commentaires d'un relecteur anonyme de notre article, nous avons effectué des analyses supplémentaires pour évaluer la sensibilité de nos résultats au choix du critère d'optimisation dans l'estimation des scores en utilisant la « *cross entropy* » plutôt que l'AUC. Les résultats en termes de p-values du modèle final étaient peu impactés par le choix du critère pour l'ajustement quels que soient la méthode d'apprentissage automatique utilisée et le type de score. Les résultats pour la pondération et l'appariement étaient plus impactés mais ne permettaient pas d'aboutir à une détection de signaux plus satisfaisante. En outre, cette sensibilité élevée au critère d'optimisation s'avère être un argument supplémentaire en faveur de l'utilisation de l'ajustement dans notre stratégie de détection de signaux.

Les bonnes performances du p-RD calculé à partir d'un modèle ajusté sur le DRS s'expliquent notamment grâce au fait que l'évènement prématurité est bien prédit par le DRS. La plupart des signaux « Aberrants » générés par le modèle brut sont des traitements

pour des pathologies à risque de prématurité. L'inclusion de ces dernières dans la construction du score permet donc de limiter ce type de biais. L'apport du p-RD par rapport au DRS seul est qu'en conditionnant sur le modèle brut, il met en avant la modification de significativité entraînée par la prise en compte du score. Il focalise ainsi la détection de signal sur l'effet de la prise en compte de la confusion sans tenir compte de la force initiale de l'association dans le modèle brut. Ainsi des biais d'indication très marqués que l'ajustement seul ne peut pas éliminer complètement, sont éliminés par le p-RD qui retient la diminution de la significativité de l'association plutôt que le fait qu'elle reste très significative. Nous avons conditionné le calcul du p-RD par une p-value du modèle ajusté inférieure à 0.20. Utilisé seul, c'est-à-dire sans contrainte de seuil sur la p-value du modèle ajusté, le p-RD permet également d'identifier des signaux « Potentiels » supplémentaires mais aussi des signaux « Aberrants » pour des valeurs proches de 0.20.

4.3 Analyse des signaux générés

Les 10 signaux « Potentiels » au seuil de 0.20 pour le p-RD à partir des associations significatives du modèle ajusté appartiennent à 4 familles thérapeutiques. La famille des médicaments psychiatriques et notamment les psychotropes sont particulièrement présents dans les signaux générés. La littérature est riche sur le lien entre la consommation des psychotropes et le risque d'accouchement prématuré. On retrouve plusieurs benzodiazépines différentes associées au risque de prématurité et on ne peut pas exclure un manque de puissance pour celles qui ne ressortent pas comme associées. Parmi les benzodiazépines mises en avant dans notre étude, on retrouve des membres de la famille des anxiolytiques à demi-vie courte comme l'alprazolam et l'oxazépam et des anxiolytiques à demi-vie longue comme le prazépam, le bromazépam et le diazépam. L'influence des benzodiazépines sur le risque de prématurité a déjà été montrée par les travaux des équipes de Hironaka *et al.* et Ogawa *et al.* (279,280) qui ont utilisé pour l'un des données hospitalières et pour l'autre des données de remboursement. Parmi les signaux générés, on retrouve également des membres d'une famille apparentée aux benzodiazépines, les hypnotiques. Les deux médicaments sont le zolpidem et le zopiclone qui sont des hypnotiques à demi-vie courte. Le lien entre hypnotiques et prématurité a été évoqué une première fois par Juric *et al.* (281) sur une petite cohorte puis confirmé par Wang *et al.* (282) sur une grande base médico-administrative. En dehors des psychotropes, on a retrouvé

également dans la sphère des médicaments psychiatriques, un antipsychotique, la chlorpromazine. Le lien entre la consommation d'antipsychotiques et le surrisque d'accouchement prématuré a été largement discuté dans la littérature par différentes équipes sur différents types de données et semble faire consensus, d'une part sur une augmentation du risque par la maladie en elle-même et d'autre part sur une augmentation du risque par la consommation du médicament (283–285). Enfin, la dernière famille des traitements psychiatriques concerne les antidépresseurs avec deux représentants dans nos signaux. Le premier est l'escitalopram, un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine utilisé dans le traitement de la dépression qui est le seul signal retrouvé à la fois avec le DRS et le PS. Comme pour les psychotiques, cette famille de médicaments a fait l'objet de nombreux travaux dont des méta-analyses régulièrement actualisées sur les issues périnatales après une consommation chronique au cours de la grossesse. Ces travaux semblent montrer un effet de la maladie et du traitement sur le risque de prématurité (286–288). Le deuxième antidépresseur mis en évidence par le p-RD est la miansérine, un antidépresseur tétracyclique agissant comme inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline. Même si les données sont moins nombreuses pour cette famille, Lennestål *et al.* (289) ont observé en 2007 le lien entre miansérine et prématurité tandis que Djulus *et al.* (290) ont observé le lien entre la mirtapazine, de la même famille, et le risque d'accoucher avant 37 SA. Pour la plupart de ces molécules, un effet combiné de la pathologie et du médicament est probable, indiquant la nécessité de prendre en compte les OR avec prudence, puisque probablement surestimés, étant donné qu'on ne peut pas isoler la part du médicament de celle de la maladie dans notre analyse.

Les quatre signaux restants se répartissent dans différentes classes thérapeutiques très éloignées les unes des autres. Le premier des quatre en termes de valeur de p-RD est la mésalazine ou mésalamine ou encore acide 5-aminosalicylique. Il s'agit d'un anti-inflammatoire intestinal utilisé dans les maladies inflammatoires du côlon et de l'intestin telles que la maladie de Crohn ou la rectocolite hémorragique. Son lien avec un surrisque d'accouchement prématuré a été montré dans les travaux de Nørgård *et al.* (291) et également ceux de Diav-citrin *et al.* (292). Le second est la lamotrigine, l'antiépileptique recommandé au cours de la grossesse car il s'agit de celui pour lequel les effets tératogènes sont les plus faibles mais pour lequel un risque augmenté de prématurité a été tout de

même retrouvé, en sachant qu'il reste le moins associé à la prématurité par rapport aux autres antiépileptiques (293–296). Un second antiépileptique, le lévétiracétam, est associé à un p-RD >0.60 mais une p-value légèrement supérieure au seuil de 0.20 dans le modèle ajusté sur le DRS (valeur p-value). Le lévétiracétam est associé à une proportion plus importante de prématurés chez les exposées que la lamotrigine (8% contre 5%). Le valproate, quant à lui, possède également un p-RD positif mais proche de zéro avec une proportion de prématurés chez les exposés encore plus élevée (20%) mais un niveau d'exposition trop rare pour atteindre la significativité. Cette augmentation graduelle de la proportion de prématurés pour ces trois molécules correspond à celle retrouvée dans les études sur les antiépileptiques au cours de la grossesse (293–296). Le signal suivant par ordre de p-RD décroissant est l'hydroxychloroquine, un antipaludéen qui est maintenant principalement utilisé dans le traitement des maladies inflammatoires rhumatoïdes et le lupus. Le rôle de la pathologie en elle-même sur le risque de prématurité semble important mais Balevic *et al.* (297) ont montré un effet propre du traitement sur le risque d'accouchement prématuré. Le quatrième et dernier signal « Potentiel » concerne le contraceptif associant le lévonorgestrel et l'éthinyl-estradiol dont l'exposition au cours de la grossesse est probablement un indicateur de découverte de grossesse tardive ou de déni de grossesse. Jensen *et al.* (298) ont montré qu'une exposition aux contraceptifs oraux combinés augmentait le risque d'accouchement prématuré et cela d'autant plus que cette exposition est proche de l'accouchement. Jensen *et al.* retrouvent d'autres combinaisons de progestatif et d'œstrogène avec un niveau de risque encore plus élevé que nous ne mettons pas en évidence mais les fréquences d'exposition ne sont pas transposables entre les pays.

Parmi les signaux validés par un p-RD > 0.20, nous avons retrouvé 3 signaux « Incertains » pour lesquels les données disponibles ne sont pas suffisantes pour conclure. Deux d'entre eux sont des collyres ophtalmiques utilisés dans le traitement des conjonctivites bactériennes pour l'hydroxycortisone avec antiinfectieux et celui des conjonctivites allergiques pour le collyre à base d'acide spaglumique. La conjonctivite est une pathologie souvent bénigne qui n'est pas associée à un risque de prématurité, ce qui semble éliminer un biais d'indication et renforce la suspicion sur le rôle du traitement dans le lien avec la prématurité. Le passage systémique des instillations oculaires est faible mais des effets indésirables généraux sont régulièrement décrits pour des collyres. Ces deux

collyres sont des anti-inflammatoires modulant la réponse du système immunitaire dans les cas d'une infection ou d'une allergie. Il apparaît nécessaire d'explorer ces relations plus en détail pour en comprendre le mécanisme ou le biais qui entraîne ce signal. Le dernier médicament « Incertain » relevé par le p-RD est l'association de la paraffine, de la vaseline et de lactulose utilisé dans le traitement de la constipation, qui est fréquente au cours de la grossesse. La paraffine et la vaseline ne passent pas la barrière digestive et sont difficilement associables avec un risque d'accouchement avant 37 SA. En revanche les données sur les issues de grossesse après des expositions à la lactulose sont très peu nombreuses. L'utilisation de la lactulose pendant la grossesse est possible selon Gharehbaghi *et al.* (299) dans leurs recommandations sur les laxatifs utilisables dans la constipation chronique pendant la grossesse. Le CRAT confirme le manque de données disponibles mais se montre rassurant sur les conséquences d'une exposition à la lactulose (70). Il est également important de noter que la lactulose sans association est éliminée par le p-RD, comme la plupart des autres traitements laxatifs associés au risque de prématurité en analyse brute ou ajustée. Cependant les fortes proportions de prématurés parmi les femmes traitées pour constipation pourraient suggérer une association entre la constipation et le risque d'accouchement prématuré.

L'utilisation du p-RD permet l'élimination de la totalité des signaux « Aberrants ». Parmi ces signaux, on remarque que la majorité sont des traitements de la menace d'accouchement prématuré ou de pathologies augmentant le risque d'accoucher prématurément. Ainsi pour le traitement de la menace d'accouchement prématuré, on va retrouver le phloroglucinol, le paracetamol, la betamethasone, la salbutamol, l'hydroxyzine ou encore la progestérone et la dihydroxyprogestérone dans les menaces d'avortement. Pour les pathologies associées au risque d'accouchement prématuré, on retrouve le diabète avec la présence des insulines en signal « Aberrant », les pathologies hypertensives avec la nicardipine et la nifédipine ou encore les traitements prophylactiques de la récurrence de ces pathologies avec l'aspirine pédiatrique. On retrouve aussi l'acide ursodésoxycholique et la colestyramine, deux marqueurs de la cholestase gravidique et de nombreux antibiotiques tels que l'amoxicilline, la cefixime, la josamycine ou encore l'ofloxacine qui indiquent la présence d'infections. Toutes ces pathologies ont été incluses dans le calcul du DRS et ont permis d'obtenir un score unique capable de synthétiser en une mesure le risque associé à

chaque maladie permettant un ajustement efficace qui semble indiquer que l'effet d'augmentation de la prématurité est une conséquence de la pathologie en elle-même et non du traitement.

5 Conclusion

Au travers de cette étude nous avons confirmé l'intérêt des bases médico-administratives dans la surveillance des effets indésirables connus, le plus souvent mis en évidence par la détection de signaux à partir des bases de notifications spontanées (300,301). Afin d'arriver à cet objectif, nous avons adapté des méthodes développées dans le cadre de la pharmacoépidémiologie afin de les rendre pertinentes pour la détection de signaux dans le cadre de la grossesse à partir de base de l'EGB et des données qu'elle contient. Nous avons également développé et mis en œuvre un nouveau critère de décision pour cette détection de signaux permettant une réduction importante des faux positifs qui sont la conséquence d'une importante source de biais de confusion dans ce type de base.

Finalement, l'utilisation du DRS nous a permis de révéler des signaux non détectés par le modèle brut et le p-RD nous a permis d'éliminer des signaux très associés au risque de prématurité en raison de biais d'indication. Cette combinaison semble être une méthode prometteuse pour la réalisation d'une détection de signaux automatisée au cours de la grossesse à partir de bases médico-administrative mais qui demande à être éprouvée sur un échantillon plus large d'effets indésirables.

6 Valorisation de l'étude

Un article de synthèse de cette étude est en cours de révision dans la revue Drug Safety (Annexe VIII). Une présentation orale a été réalisée durant le 35th International Conference on Pharmacoepidemiology & Therapeutic Risk Management du 24 au 28 Août 2019 dont le résumé a été publié dans la revue Pharmacoepidemiology and Drug Safety (DOI : 10.1002/pds.4864).

AXE III :

DETECTION AUTOMATISEE DE SIGNAUX : EXPLOITATION DE L'EGB ET DE MEDLINE

Nous avons montré au cours de notre deuxième travail que l'EGB était une source de données pertinente pour la détection de signaux dans le cas de la prématurité, une complication fréquente et bien codée dans la base. Nous avons donc décidé d'explorer à plus large échelle le potentiel de la méthode de détection de signaux basée sur le p-RD en l'appliquant à un ensemble de 20 pathologies dont 13 spécifiques de la grossesse et 7 plus générales affectant la mère ou le fœtus. Afin de quantifier de manière automatique l'état des connaissances scientifiques des signaux générés, nous avons adapté une méthode basée sur les mots-clés des articles scientifiques de MEDLINE.

1 Introduction

Les complications de la grossesse qui peuvent découler d'une exposition médicamenteuse sont nombreuses. L'ouvrage de référence, Williams Obstetrics (302), décrit les pathologies majeures de la grossesse. Ces complications peuvent survenir à tout moment de la grossesse, de la première semaine jusqu'aux heures qui suivent l'accouchement. Ces pathologies ont des prévalences très différentes et elles englobent un grand nombre de mécanismes physiopathologiques possiblement affectés par les effets de certains médicaments. A l'image de la prématurité, peu de données sont accessibles sur les médicaments associés à ces pathologies de la grossesse et la mise en place d'une surveillance automatisée pourrait permettre d'orienter la pharmacovigilance les concernant.

Parmi les complications de la grossesse les plus précoces, on retrouve la grossesse extra-utérine (GEU). Celle-ci se définit par l'implantation de l'œuf en dehors de la cavité utérine. Le plus souvent la nidation ectopique se fait dans la trompe. Plus rarement la grossesse peut se développer sur un ovaire, voire dans l'abdomen. Le pronostic de ce type de grossesse est défavorable avec une évolution vers une rupture tubaire nécessitant une

prise en charge chirurgicale. Les facteurs de risque connus sont les antécédents d'infection génitale haute, le tabac, l'âge maternel, les antécédents de chirurgie ou d'altération tubaire, les fécondations in-vitro et des médicaments comme les contraceptifs progestatifs (303).

Une grossesse peut spontanément s'arrêter et donner lieu à une fausse couche spontanée (FCS). C'est la complication du début de grossesse la plus fréquente puisqu'elle concerne 10% à 15% des grossesses et 25% des femmes feront une fausse couche au cours de leur vie (304). La fausse couche peut intervenir au premier trimestre de la grossesse et sera qualifiée de précoce ou au deuxième trimestre jusqu'à 22 SA et sera alors tardive. Certains facteurs de risque sont connus, tels que l'âge maternel élevé, la maigreur ou l'obésité, la consommation d'alcool, le port de charges lourdes et le travail de nuit (305). Les étiologies sont nombreuses et souvent méconnues ; elles englobent des causes génétiques par anomalies chromosomiques, des causes infectieuses et des causes exogènes telles que des expositions à des substances dangereuses, des radiations ou certains médicaments comme les AINS (306–309).

Les vomissements sont un symptôme bénin du début de la grossesse. Néanmoins, dans 0.3% à 3% des grossesses, ils peuvent prendre une forme extrême appelée hyperemesis gravidarum (310). La patiente ne peut alors plus s'alimenter ni s'hydrater correctement provoquant une perte de poids et une déshydratation pouvant conduire à des malaises et des troubles ioniques. Les facteurs de risque sont d'origines génétiques, infectieuses, psychiatriques et hormonales. Les vomissements sont un effet indésirable de nombreux médicaments mais il n'y a pas de données sur ceux susceptibles d'entraîner un hyperemesis gravidarum.

Les complications qui surviennent plus tardivement dans la grossesse peuvent être séparées en deux groupes : celles qui concernent le versant maternel et celles qui concernent le versant fœtal. La complication la plus fréquente de la grossesse dans notre échantillon est le diabète gestationnel (DG) dont la prévalence en France est estimée à 11.6% (311). Il s'agit d'une forme particulière de diabète qui survient au cours de la grossesse par intolérance au glucose et qui disparaît une fois celle-ci terminée (312). Le risque de diabète gestationnel augmente avec l'âge maternel, l'indice de masse corporel maternel, la prise de poids au cours de la grossesse, les antécédents familiaux de diabète, les antécédents de diabète gestationnel ou la macrosomie (313). Des médicaments

provoquent des hyperglycémies et à plus long terme des diabètes. C'est le cas par exemple de certains antihypertenseurs, antibiotiques ou antidépresseurs (314) mais le lien avec le diabète gestationnel en particulier est moins documenté.

L'hypertension artérielle (HTA) possède aussi une forme spécifique à la grossesse. L'hypertension gravidique qui touche 5% à 10 % des femmes enceintes en France (315) est définie par des valeurs de tension systolique et diastolique supérieures à 14/9 au cours de la grossesse (316). Cette hypertension est le plus souvent due à une placentation imparfaite augmentant les résistances vasculaires. L'hypertension artérielle gravidique peut être compliquée par une prééclampsie quand elle est associée à une protéinurie > 0.30g/24h montrant une altération de la filtration rénale le plus souvent consécutive de l'hypertension. Dans son stade terminal, la prééclampsie peut évoluer en éclampsie qui s'accompagne alors de crises convulsives ou d'un HELLP syndrome (Hemolysis – Elevated Liver enzymes – Low Platelet). Les facteurs de risque connus sont le syndrome des anticorps anti-phospholipides, l'hypertension artérielle chronique, le diabète préexistant, l'obésité et les grossesses obtenues par procréation médicalement assistée (317). Certains médicaments sont associés au risque d'hypertension artérielle gravidique et de prééclampsie tels que les antidépresseurs et les anxiolytiques (318,319).

Une autre complication gestationnelle maternelle peut toucher le foie. La cholestase gravidique qui touche 0.5% des grossesses en France (320), se traduit cliniquement par un prurit très important et insomniant dû à une augmentation des sels biliaires dans le sang. Les antibiotiques de la famille des pénicillines, des macrolides, des tétracyclines et les fluoroquinolones sont associés au risque de cholestase aiguë. Les AINS et les psychotropes ont également été associés au risque de développer une cholestase aiguë (321,322). En revanche, le lien avec la cholestase gravidique est inconnu.

A la jonction entre le versant maternel et fœtal, la rupture prématurée des membranes (RPM) concerne 1% à 18% des grossesses en France (323). Physiologiquement, la rupture de la poche des eaux intervient à terme au cours du travail, voire au moment de l'expulsion. Elle peut cependant intervenir avant 37 SA et devient alors une rupture prématurée des membranes. Les étiologies sont multiples et rarement bien identifiées pour chaque patiente mais les infections génitales sont notamment responsables d'une altération de la qualité des membranes et peuvent induire des ruptures prématurées des membranes (324). Les

facteurs de risque connus sont un niveau socio-économique bas, un indice de masse corporelle bas, le tabac, les infections urinaires, les métrorragies et des interventions *in utero* comme les amniocentèses (325,326). Il n'y a pas de données sur des médicaments induisant un risque de rupture prématurée des membranes mais des données sur l'augmentation du risque chez les consommatrices de cocaïne suggèrent la possibilité d'une interaction entre les expositions exogènes et ce risque (327).

Concernant le versant fœtal, l'issue la plus défavorable qui fait suite à la fausse couche après le seuil de 22 SA est la mort fœtale *in utero* (MFIU) qui concerne 0.5% des grossesses en France (328). Les causes pouvant aboutir à une MFIU sont nombreuses puisqu'elle est une complication de la plupart des pathologies obstétricales graves. Parmi ces pathologies, celles dont la part attribuable en population est la plus élevée dans les pays développés sont la restriction de croissance *in utero* (RCIU) sévère et le décollement placentaire (329). Les facteurs de risque connus sont l'obésité, l'âge maternel élevé, le tabac, le diabète et l'hypertension artérielle (329). La consommation d'antipsychotiques est par exemple associée à un doublement du risque de perte fœtale (330).

Quand la croissance fœtale est insuffisante pour le terme, on parle alors de RCIU dont la fréquence en France est estimée à 6.9% (331). Les facteurs de risque sont nombreux et comprennent le niveau socio-économique, la maigreur, l'obésité, le tabac, la consommation de drogues, l'âge maternel, le diabète ancien, les infections virales ou encore les anomalies chromosomiques (332). Les médicaments suspectés de provoquer des RCIU sont les stéroïdes, les antivitaminés K et les antiépileptiques (333).

A l'inverse quand la croissance fœtale est excessive, on parle de macrosomie (331). Celle-ci affecte 6.3% des fœtus en France. Les principales causes de la macrosomie sont le diabète et l'obésité maternelle (334). Des médicaments potentiellement associés à une augmentation du poids de naissance ont été évoqués comme les antipsychotiques (335,336) et en particulier l'olanzapine (337).

La quantité normale de liquide amniotique à terme est comprise entre 250 ml et 2000 ml. En dessous, on parlera d'un oligohydramnios (souvent simplifié en oligoamnios) et au-dessus d'un polyhydramnios (également simplifié en hydramnios) qui touchent chacun près de 2% des grossesses (338–340). Les causes d'un oligohydramnios sont diverses et peuvent

toucher le versant fœtal avec des malformations le plus souvent rénales, le versant obstétrical avec des défauts de placentation qui provoquent un défaut d'apport au fœtus. Pour le versant maternel, les pathologies telles que la prééclampsie ou le diabète ancien peuvent provoquer cette diminution de la quantité de liquide (341). Les connaissances sur les médicaments associés au risque d'oligohydramnios sont plus nombreuses que pour le polyhydramnios. On peut ainsi citer les AINS, les sartans, les IEC et certains traitements anticancéreux basés sur les anticorps monoclonaux (250,342–345). Concernant le polyhydramnios, les étiologies peuvent être d'origine maternelle telles que certaines infections virales ou le diabète. Du côté fœtal, certaines malformations, en particulier cardiaques, peuvent provoquer un oligohydramnios (346). Des études ont rapporté un lien entre traitement maternel au lithium et risque de polyhydramnios au cours de la grossesse (347,348).

Afin d'explorer des pathologies non spécifiques de la grossesse, nous avons basé notre choix sur celles régulièrement étudiées en pharmacovigilance. Par exemple, le groupe coopératif de l'OMOP, dont de nombreux travaux de détection de signaux se concentrent sur des bases médico-administratives, a étudié 4 pathologies pour comparer l'efficacité des méthodes de détection de signaux : l'insuffisance rénale aiguë, l'insuffisance hépatique aiguë, les hémorragies digestives et les infarctus du myocarde (349). Ces pathologies se démarquent par leur gravité qui nécessite une hospitalisation rapide et une prise en charge intensive et multidisciplinaire. Nous avons repris l'insuffisance rénale et hépatique aiguë, qui sont des défaillances des organes concernés, comme dans l'OMOP. Pour les hémorragies digestives, nous avons étendu la définition à l'ensemble des pathologies hémorragiques pour y inclure notamment l'hémorragie de la délivrance, première cause de mortalité périnatale, définie comme un saignement de plus de 500ml à l'accouchement. De même, nous avons élargi la définition de l'infarctus du myocarde, dont la fréquence aurait été trop faible dans notre population à l'ensemble des pathologies thrombo-emboliques, c'est-à-dire les pathologies causées par l'occlusion d'un vaisseau par la formation d'un caillot sanguin. En plus de ces pathologies, la pancréatite aiguë est régulièrement étudiée (81,350) et nous l'avons ajoutée à notre sélection de pathologies générales. Enfin, les motifs les plus fréquents d'hospitalisation qui ne sont pas en rapport avec des pathologies spécifiques de la grossesse concernent des pathologies des voies urinaires (227,351). Parmi celles-ci, les plus

représentées sont la pyélonéphrite, c'est-à-dire une infection des voies urinaires touchant le rein et la colique néphrétique, due à la formation d'un obstacle dans les uretères. Nous avons élargi la pyélonéphrite au risque infectieux global quel que soit l'organe touché par l'infection. Au total, nous avons donc inclus les 20 pathologies suivantes : (i) Fausse Couche Spontanée (FCS) (ii) Grossesse Extra-Utérine (GEU) (iii) Prématurité (iv) Mort Fœtale In Utero (MFIU) (v) Retard de Croissance Intra Utérin (RCIU) (vi) Macrosomie (vii) Oligohydramnios (viii) Polyhydramnios (ix) Rupture Prématurée des Membranes (RPM) (x) Hypertension Artérielle Gravidique et ses formes compliquées (HTA) (xi) Diabète Gestationnel (DG) (xii) Cholestase gravidique (xiii) Vomissements (xiv) Hémorragies (xv) Thromboses (xvi) Infections (xvii) Colique néphrétique (xviii) Pancréatite (xix) Insuffisance rénale aiguë (xx) Insuffisance hépatique aiguë.

Comme nous en avons fait l'expérience au cours de la deuxième étape de cette thèse, la construction d'un ensemble de référence même partiel pour un seul évènement est particulièrement chronophage et demande des expertises extérieures. Nous avons exploré plusieurs pistes permettant la quantification de manière automatique de l'état des connaissances scientifiques. La première piste que nous avons explorée s'appuyait sur l'utilisation de méthodes de traitement automatique du langage naturel (TALN – Natural Language Processing). Schématiquement, ces méthodes consistent à déconstruire les phrases en mots, analyser la fonction de chacun et l'ordre utilisé afin de reconstruire le sens logique des phrases ou d'analyser des associations d'idées (352). Récemment ces méthodes ont été appliquées à des données provenant de réseaux sociaux ou de moteurs de recherche pour la génération de signaux en pharmacovigilance mais ces applications nécessitent encore du développement (117,353,354). Ces méthodes ont été appliquées à d'autres sources de données telles que la littérature scientifique biomédicale (355,356). Nous avons appliqué le Mayo clinical Text Analysis and Knowledge Extraction System (CTakes) (357) sur les résumés de MEDLINE avec des résultats particulièrement bruités par des relations de médicaments indiqués dans le traitement de pathologies.

Nous avons préféré une autre approche présentée en 2000 par Mendonça et Cimino (358), reprise et améliorée à plusieurs reprises au cours des années suivantes (359–361) avec notamment une version proposée par Avillach *et al.* en 2013 (362). Celle-ci repose sur les mots-clés enregistrés pour chaque article publié dans MEDLINE en utilisant le moteur de

recherche PubMed. Quand un article est publié dans une revue indexée par MEDLINE, il est annoté par une liste de mots-clés provenant de la classification du Medical Subject Headings (MeSH) qui est le thésaurus de référence dans le domaine biomédical. Cette classification repose sur un système de descripteurs (« *descriptors* ») et de qualificatifs (« *qualifiers* »). Chaque descripteur représente une notion qui est précisée par un ou plusieurs qualificatifs. La méthode d'Avillach *et al.* consiste à repérer dans la liste des mots-clés, l'effet indésirable souhaité en tant que descripteur associé au qualificatif « induit chimiquement » et le médicament en tant que descripteur associé au qualificatif « effets indésirables » au sein d'un même article.

Dans ce troisième axe, notre objectif principal était la mise en œuvre d'une méthode de détection automatisée de signaux chez la femme enceinte à partir de l'EGB et de MEDLINE sur un grand nombre d'évènements indésirables. Notre premier objectif secondaire était d'explorer les performances du critère p-RD dans ce cadre. Notre second objectif secondaire était d'explorer l'apport de l'utilisation des mots-clés MeSH au cours de la détection de signaux.

2 Matériel et méthodes

2.1 Données

Etant donné la grande hétérogénéité des évènements que nous avons inclus dans l'étude, une unique extraction de notre échantillon de patientes de l'EGB ne permettait pas de répondre aux différences de périodes d'exposition à considérer selon le type d'évènement. De plus, l'amplitude du terme d'accouchement ou d'expulsion varie en fonction des pathologies. Ainsi les FCS et les GEU n'ont lieu qu'en début de grossesse alors que la MFIU n'est définie qu'après 22 SA. Pour répondre à ce besoin, nous avons réalisé une seconde extraction à partir de l'EGB en incluant, à l'inverse de l'axe II, toutes les grossesses se terminant avant 22 SA. Pour tous les autres évènements, nous avons utilisé la même extraction que celle utilisée au cours de l'axe II pour la deuxième étude afin d'obtenir une mesure de l'exposition ne permettant pas de chevauchement entre T_0 , T_1 et T_{BD} . Par rapport à l'axe II, nous avons pris les trois périodes d'exposition, T_0 , T_1 et T_{BD} , comme périodes d'intérêt et pas uniquement T_{BD} .

Afin d'étudier le risque de FCS et de GEU, nous avons modifié la mesure de l'exposition pour nous adapter aux profils particuliers des pathologies et à la courte durée des grossesses. Pour les GEU, l'origine de la pathologie est le défaut de migration de l'œuf dans la trompe et a lieu avant le 10^{ème} jour de gestation. Nous avons réduit l'exposition d'intérêt au seul T_0 pour lequel nous avons élargi sa définition aux 12 semaines avant la conception plus 10 jours après la date de début de grossesse. Cette mesure de l'exposition a été la même entre les cas et les témoins. Pour les FCS, nous avons dû différencier la mesure de l'exposition entre les cas et les témoins pour conserver à la fois une égalité de durée mais aussi une période mesurée cohérente entre les cas et les témoins. L'origine du mécanisme entraînant la FCS n'étant pas aussi fixe dans le temps que pour la GEU, nous avons gardé comme pour le deuxième travail, une période mobile de 12 semaines avant l'expulsion de la FCS pour les cas. Afin d'obtenir une période comparable en durée et en exposition mesurée, nous avons pris le T_1 comme comparateur pour les témoins accouchant après 22 SA. Cette méthode a été par exemple utilisée par Nielsen et al. afin d'évaluer les issues périnatales dans le cadre d'expositions aux AINS (363).

La liste des codes CIM-10 utilisés pour chaque pathologie dans cet axe est disponible en Annexe VI. Ces codes pouvaient être renseignés au cours d'hospitalisations durant la grossesse ou durant le séjour de l'accouchement. Pour la description des résultats, les variables quantitatives sont exprimées en médiane [1er quartile ; 3ème quartile] et les variables qualitatives en pourcentage. La mesure de l'exposition se fait selon les mêmes modalités que dans l'axe II avec les médicaments analysés au niveau ATC5, selon les 3 trimestres : T_0 , T_1 et T_{BD} pour l'ensemble des pathologies exceptées la GEU et la FCS. Une seule délivrance suffisait à considérer la grossesse comme exposée durant le trimestre de la délivrance.

2.2 Mise en œuvre de la méthode de détection de signaux p-RD

Nous avons appliqué la méthodologie ayant montré les meilleurs résultats au cours de l'axe II, à savoir celle s'appuyant sur la prise en compte d'un DRS par ajustement dans le modèle de régression logistique. Nous avons estimé ce dernier par boosting en utilisant les hyperparamètres conseillés par Owen Zhang (272), c'est-à-dire un taux d'apprentissage bas à 0.1, une profondeur maximale d'arbre limitée à 4 et un nombre optimal d'arbres déterminé par validation croisée. Nous avons également estimé un modèle brut afin de

calculer le p-RD pour chaque médicament et chaque événement. A l'instar du travail précédent, nous avons exploré les signaux générés à partir (i) du modèle brut en prenant un seuil de 0.20 pour le FDR ; (ii) du modèle ajusté sur le DRS en prenant un seuil de 0.20 pour le FDR ; (iii) du p-RD supérieur à 0.20 calculé pour les signaux générés par (ii).

Etant donné que la présélection via la méthode de Schneeweiss *et al.* (173) permettait de réduire significativement les temps de calcul tout en conservant des capacités de détection de signaux, nous l'avons appliquée dans cette étude afin d'aboutir à un temps de calcul raisonnable malgré le grand nombre d'associations à étudier. Les variables candidates étaient la totalité des expositions médicamenteuses par trimestre (sauf celles de l'exposition considérée), les pathologies associées (sauf celle considérée) et les variables socio-démographiques.

2.3 Requête automatique des mots-clés MeSH à partir de MEDLINE

2.3.1 Extraction des mots-clés

Pour la mise en œuvre de l'extraction des résumés et des mots-clés des articles dans MEDLINE, nous avons utilisé le package RISmed (Version 2.1.7 développée par Stéphanie Kovalchik) qui permet d'extraire les éléments dans un format directement exploitable sous R. Cependant, après quelques essais et vérifications, les mots-clés extraits par le package ne correspondaient pas systématiquement à ceux relevés sur MEDLINE, notamment sur les derniers qualificatifs du dernier descripteur de chaque article. Nous avons pu identifier l'erreur et modifier le script correspondant (Annexe IX).

Nous avons construit une liste de requêtes pour chaque pathologie afin de récupérer un maximum d'articles traitant de ces maladies (Tableau 12). Les requêtes sont volontairement les plus larges possibles, l'analyse des mots-clés rendant l'analyse plus spécifique dans un deuxième temps. Nous n'avons pas restreint les dates de publication car certaines relations sont anciennes et bien établies, ce qui fait qu'elles ne sont plus débattues dans la littérature récente.

Tableau 12 : Liste des descripteurs MeSH utilisées pour la recherche des pathologies au sein des articles sur MEDLINE.

Pathologie	Termes MeSH
GEU	"Pregnancy, Ectopic" "Pregnancy, Tubal"
FCS	"Abortion, Spontaneous" "Abortion, Habitual" "Abortion, Incomplete" "Abortion, Missed"
Prématurité	"Obstetric labor, Premature" "Premature Birth"
MFIU	"Fetal Death" "Stillbirth"
RCIU	"Fetal Growth Retardation" "Infant, Low Birth Weight" "Infant, Small for Gestational Age"
Macrosomie	"Fetal Macrosomia"
RPM	"Fetal Membranes, Premature Rupture"
Oligohydramnios	"Oligohydramnios"
Polyhydramnios	"Polyhydramnios"
Pathologies hypertensives	"Pre-Eclampsia" "Hypertension" "Hypertension, Pregnancy-Induced" "Eclampsia" "HELLP Syndrome"
Diabète gestationnel	"Diabetes, Gestational" "Diabetes, Mellitus" "Diabetes, Insipidus" "Diabetes"
Cholestase gravidique	"Cholestasis, Intrahepatic" "Cholestasis"
Hyperemesis gravidarum	"Vomiting" "Hyperemesis Gravidarum"
Colique néphrétique	"Renal Colic" "Kidney Calculi" "Urolithiasis"
Pancréatite	"Pancreatitis" "Pancreatitis, Acute Necrotizing" "Pancreatic Diseases" "Pancreatitis, Chronic"
Pathologies hémorragiques	"Hemorrhage" "Uterine Hemorrhage" "Subarachnoid Hemorrhage" "Gastrointestinal Hemorrhage" "Cerebral Hemorrhage" "Postoperative Hemorrhage" "Intracranial Hemorrhages" "Peptic Ulcer Hemorrhage" "Postpartum Hemorrhage" "Retinal Hemorrhage" "Shock, Hemorrhagic" "Oral Hemorrhage" "Hemoperitoneum" "Gingival Hemorrhage" "Eye Hemorrhage" "Vitreous Hemorrhage" "Hemothorax" "Choroid Hemorrhage" "Retrolbulbar Hemorrhage" "Putaminal Hemorrhage"
Pathologies thrombo-emboliques	"Thrombosis" "Thromboembolism" "Pulmonary Embolism" "Venous Thrombosis" "Thrombophlebitis" "Venous Thromboembolism" "Coronary Thrombosis" "Intracranial Embolism and Thrombosis" "Sinus Thrombosis, Intracranial" "Intracranial Thrombosis" "Carotid Artery Thrombosis"
Pathologies infectieuses	"Infection" "Endometritis" "Chorioamnionitis" "Urinary Tract Infections" "Respiratory Tract Infections" "Bacterial Infections" "Puerperal Infection" "Pelvic Infection" "Reproductive Tract Infections" "Gram-Negative Bacterial Infections" "Gram-Positive Bacterial Infections" "Coinfection"
Insuffisance rénale	"Acute Kidney Injury" "Kidney Failure, Chronic" "Renal Insufficiency" "Renal Insufficiency, Chronic"
Insuffisance hépatique	"Liver Failure, Acute" "Chemical and Drug Induced Liver Injury" "Liver Failure" "Chemical and Drug Induced Liver Injury, Chronic" "Acute-On-Chronic Liver Failure"

2.3.2 Chaînage des bases de données

Le langage utilisé dans la classification MeSH n'est pas le même que celui utilisé dans la classification ATC. L'Unified Medical Language System (UMLS) contient un métathésaurus permettant de faire le lien entre différents thésaurus comme le MeSH et la classification ATC. Celui-ci, appelé RxNorm, fournit des noms normalisés pour les médicaments et relie ces noms à de nombreux vocabulaires de médicaments couramment utilisés dans les logiciels de gestion de pharmacie et d'interaction médicamenteuse. RxNorm peut ainsi servir de médiateur entre des systèmes n'utilisant pas le même logiciel et le même vocabulaire.

Certaines correspondances étaient parfaites à l'échelle de la molécule avec un descripteur MeSH aboutissant à un seul et unique code ATC5. Cependant dans de nombreux cas, le descripteur MeSH correspondait à une famille de médicaments comme les AINS c'est-à-dire à un niveau différent de notre analyse en ATC5. Nous avons dans ces cas-là considéré tous les codes ATC5 appartenant à cette famille pour faire le lien avec les résultats de l'analyse de notre détection de signaux avec le p-RD.

2.3.3 Quantification de l'état des connaissances à partir de MEDLINE

La version initialement développée par Avillach *et al.* définit une association à partir de 3 articles contenant la combinaison médicament-effet indésirable selon le requêtage automatique MeSH décrit en section 2.3.1. Nous avons étudié des pathologies avec des volumes de littérature très disparates. Nous avons développé un seuil de décision basé sur un critère prenant en compte à la fois le nombre total d'articles trouvés pour chaque pathologie et le nombre total de descripteurs (correspondant à des médicaments ou des classes médicamenteuses) mentionnés dans ces articles. Le rationnel de ce critère est qu'il permet de tenir compte du volume de connaissances disponibles.

Pour une pathologie donnée j et un descripteur i , nous définissons n_{ij} comme le nombre d'articles traitant à la fois de la pathologie et du descripteur avec $n_j = \sum_i n_{ij}$, n_j étant supérieur ou égal au nombre d'articles traitant de la pathologie puisqu'un même article peut mentionner plusieurs descripteurs. Nous définissons également le nombre de descripteurs différents mentionnés dans l'ensemble des articles de la pathologie j , n^j . En l'absence d'association entre i et j , nous supposons que n_{ij} suit une loi binomiale de

paramètres $n_{.j}$ et $1/n^j$. A l'instar du calcul des degrés de signification, on peut alors calculer pour chaque descripteur la probabilité p_{MeSH} d'observer sous cette loi un nombre d'occurrences au moins aussi élevé que celui observé.

Pour une association (i, j) donnée, nous avons considéré qu'une valeur de $p_{MeSH} < 0.20$ était indicative d'un certain support dans la littérature scientifique et pouvait être considérée comme une annotation positive.

2.4 Stratégie d'analyse combinant le p-RD et le requêtage automatique du MESH

Bien que nous ayons exploré l'utilisation de la détection de signaux sur l'EGB et du requêtage automatique des mots clefs MESH séparément, notre stratégie d'analyse finale repose sur la combinaison des deux approches et est décrite dans la Figure 24. Cette stratégie s'appuie en premier lieu sur la détection des signaux opérée via le p-RD sur les médicaments suffisamment prescrits de l'EGB. Le résultat du requêtage automatique des mots clefs MeSH est utilisé dans un second temps afin d'annoter ces signaux par une quantification du support de ces derniers dans la littérature scientifique.

Algorithme de la méthode p-RD annotée pour une pathologie

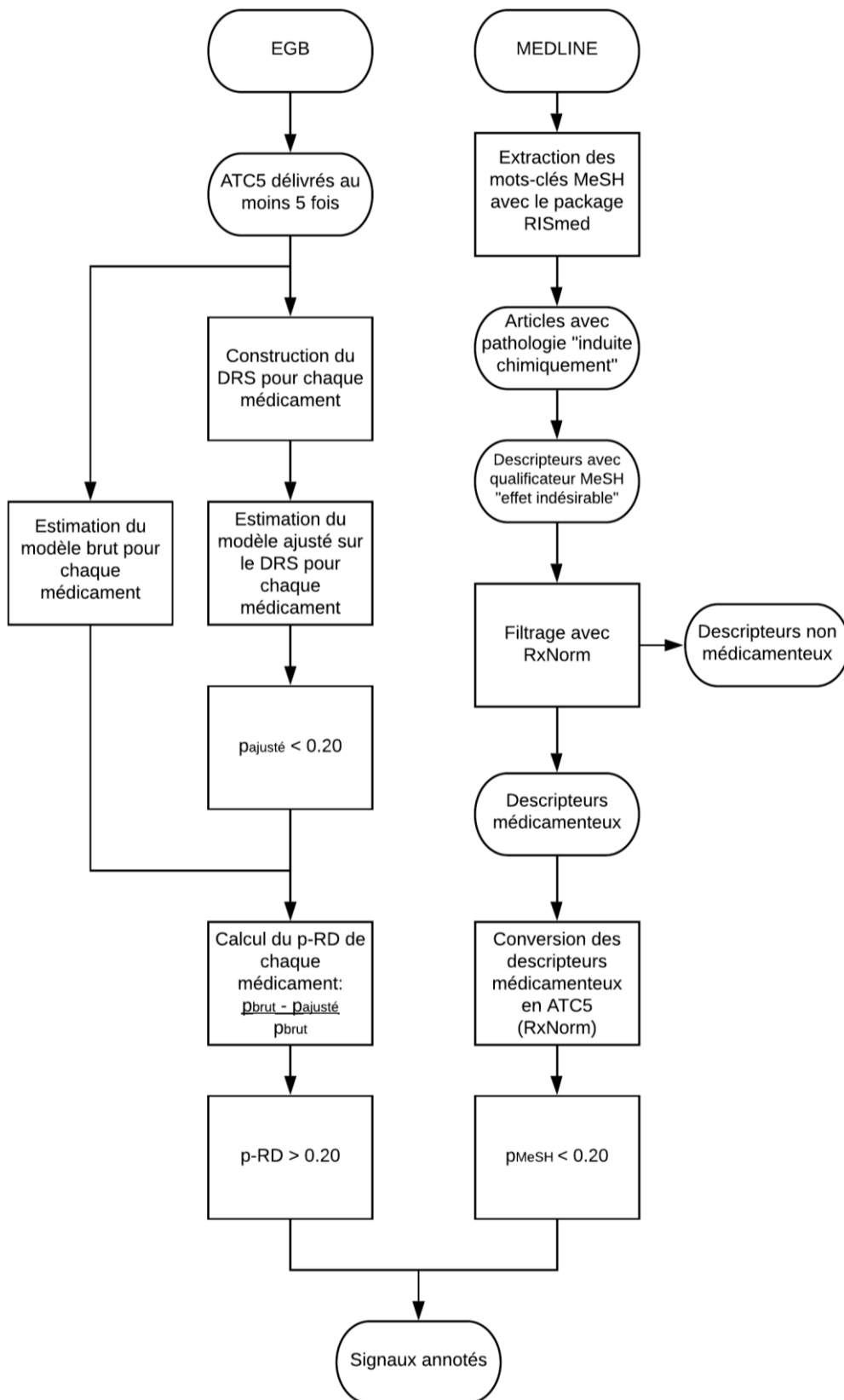


Figure 24 : Algorithme de la méthode p-RD annotée pour une pathologie donnée.

3 Résultats

3.1 Description de l'échantillon

Pour toutes les pathologies à l'exception de la FCS et la GEU, l'échantillon est le même que pour l'axe II avec un effectif total de 57 407 grossesses pour un total de 400 médicaments différents prescrits au cours d'au moins 5 grossesses. Pour la FCS, l'effectif total atteint 58 525 grossesses avec 519 médicaments différents prescrits au cours d'au moins 5 grossesses à T_{BD} ou T_1 . Pour la GEU, l'effectif est le même avec 58 525 grossesses mais avec un total de 596 médicaments différents prescrits au cours d'au moins 5 grossesses à T_0 . La fréquence des pathologies est très hétérogène avec la fréquence la plus faible pour l'insuffisance hépatique représentant seulement 10 cas et la fréquence la plus élevée, pour le diabète gestationnel avec 4502 cas, soit 7.8% (Tableau 13). Le terme médian des FCS est de 11 SA [9 ;15] et le terme médian des GEU est de 8 SA [6 ;10]. Concernant les femmes accouchant prématurément, le terme médian est de 35 SA correspondant à une prématurité modérée. Les MFIU ont lieu en médiane à 37 SA [27 ;39]. Pour les autres pathologies, le terme médian d'accouchement varie peu et reste autour de 39 SA. L'âge maternel est plutôt homogène quelle que soit la pathologie. Sur l'échantillon total de 58 525 grossesses, le taux de CMU-C est de 16% mais varie beaucoup en fonction des pathologies. Le taux est le plus faible pour les femmes sans aucune des pathologies étudiées, avec 14.6% de bénéficiaires de la CMU-C. Les pathologies qui concernent le moins les femmes bénéficiaires de la CMU-C sont la cholestase gravidique avec 15% de bénéficiaires parmi les malades et la rupture prématurée des membranes avec 16%. Les taux de CMU-C les plus élevés sont retrouvés chez les femmes atteintes de pancréatites ou de vomissements avec 29% de bénéficiaires. Enfin, il est le plus élevé pour l'insuffisance hépatique (40%) mais sur un effectif faible. Les indices Fdep ne sont pas différents selon le type de pathologie.

Tableau 13 : Caractéristiques maternelles en fonction de la pathologie. *Sans pathologie parmi les 20 sélectionnées. Les valeurs quantitatives sont exprimées en médiane [1^{er} quartile ; 3^{ème} quartile].

Pathologie	Nombre de cas	Terme (SA)	Âge maternel	CMU-C	Fdep
FCS	460	11 [9 ; 15]	31 [26;35]	25.30%	0.17 [-0.35;0.68]
GEU	291	8 [6;10]	30 [28;33]	20.90%	0.09 [-0.25;0.63]
Prématurité	3980	35 [32;36]	30 [26;34]	19.50%	0.09 [-0.35;0.66]
MFIU	310	37 [27;39]	31 [27;35]	20.30%	0.09 [-0.35;0.64]
RCIU	1721	38 [36;39]	30 [26;34]	22.60%	0.07 [-0.58;0.63]
Macrosomie	1136	40 [39;41]	30 [27;34]	19.50%	0.19 [-0.42;0.72]
Oligohydramnios	998	40 [38;41]	29 [25;33]	18.90%	0.09 [-0.35;0.67]
Polyhydramnios	366	39 [37;40]	31 [27;35]	25.60%	0.16 [-0.26;0.68]
RPM	5329	39 [37;40]	30 [26;33]	16.20%	0.16 [-0.26;0.64]
HTA/Prééclampsie	2184	38 [36;39]	30 [26;34]	17.10%	0.09 [-0.35;0.63]
Diabète gestationnel	4502	39 [38;40]	32 [28;36]	20.00%	0.09 [-0.42;0.67]
Cholestase gravidique	339	38 [36;39]	30 [26;34]	15.30%	0.09 [-0.58;0.72]
Vomissements	486	39 [38;40]	28 [25;32]	28.60%	0.09 [-0.45;0.62]
Hémorragie	3236	39 [38;40]	30 [26;34]	17.70%	0.09 [-0.42;0.64]
Thrombose	592	39 [38;40]	31 [28;35]	21.00%	0.19 [-0.35;0.67]
Infection	3429	39 [38;40]	30 [26;34]	21.10%	0.09 [-0.58 ;0.60]
Colique néphrétique	231	39 [38;40]	28 [24;32]	19.10%	0.19 [-0.31;0.63]
Pancréatite	37	39 [38;40]	28 [25;31]	29.70%	0 [-0.65;0.67]
Insuffisance rénale	28	38 [36;40]	31 [27;32]	17.90%	0.04 [-0.99;0.65]
Insuffisance hépatique	7	38 [36;39]	31 [30;32]	40%	0.05 [-1.27;0.7]
Sans pathologie*	36266	39 [39;40]	29 [26;33]	14.6%	0.09 [-0.41;0.63]
Total	58525	39 [38;40]	30 [26;33]	16.0%	0.08 [-0.42;0.63]

3.2 Requêtage des mots-clés MeSH dans MEDLINE

On observe une grande hétérogénéité entre pathologies en termes de nombres d'articles référencés dans MEDLINE (Tableau 14). La pathologie associée au qualificateur « induit chimiquement » la plus riche en bibliographie est l'hémorragie avec plus de 15 569 articles. Après sélection des articles contenant également un descripteur associé à un qualificateur « effets indésirables », il reste 14 174 articles. En ne sélectionnant que les articles dont le descripteur est un médicament, c'est-à-dire possédant une entrée dans la base RxNorm du thésaurus UMLS, il reste alors 13 358 articles. Enfin, en retirant les articles dont le terme UMLS n'aboutit pas à un ou plusieurs codes ATC, on obtient 13 052 articles mentionnant des médicaments susceptibles d'entraîner un risque hémorragique. A l'inverse ce requêtage aboutit à deux articles pour le polyhydramnios. Globalement, l'information pour les pathologies obstétricales est plus faible que pour les pathologies générales. La complication obstétricale pour laquelle l'information est la plus riche est la fausse couche avec plus de 500 articles mentionnant un médicament comme cause ou facteur de risque associé. Pour le polyhydramnios, la macrosomie, la rupture prématurée des membranes et le diabète gestationnel, moins d'une dizaine d'articles traitent des médicaments risquant de les provoquer. On remarque que le nombre de descripteurs est assez proche du nombre d'articles à l'exception de l'hémorragie et des thromboses pour lesquelles on retrouve 4 à 10 fois plus de descripteurs que d'articles. Le nombre important de correspondances des descripteurs dans le dictionnaire ATC montre que de nombreux descripteurs concernent des familles thérapeutiques et non uniquement des médicaments. Certaines familles étant très étendues, le nombre de correspondances peut être multiplié par plus de 10 comme dans le cas de l'oligohydramnios avec la présence par exemple de la famille étendue des AINS. Il y a donc une disparité entre le nombre de médicaments jugés à risque et le nombre d'articles à l'origine de ce nombre de médicaments en fonction de la pathologie étudiée. On retrouve par exemple un nombre proche de codes ATC5 distincts pour la MFIU et les hémorragies (1761 et 1798) mais ils sont obtenus à partir de 310 articles pour la MFIU et 13 052 articles pour les hémorragies. Avec une étendue de 2 à plus de 2000 codes ATC5, la quantité d'information disponible pour les 20 pathologies est très hétérogène.

Tableau 14 : Nombre d'articles et de médicaments identifiés au cours des étapes du requêtage automatique MeSH.

Pathologie	Nombre d'articles avec la pathologie « chemically induced »	Nombre d'articles ayant un descripteur « adverse effects »	Nombre d'articles avec un descripteur ayant une concordance dans l'UMLS	Nombres d'articles avec un médicament ayant un ATC valide	Nombre total de descripteurs	Nombre total de correspondances dans RxNorm	Nombre total d'ATC5 différents
FCS	912	728	618	530	441	6134	1663
GEU	93	93	87	84	55	1659	453
Prématurité	259	214	139	116	158	4614	1379
MFIU	1352	469	363	310	457	5809	1761
RCIU	538	323	239	209	235	4132	1340
Macrosomie	12	12	8	8	11	326	124
Oligohydramnios	53	48	47	45	37	1660	522
Polyhydramnios	7	5	2	2	3	2	2
RPM	13	13	8	7	23	194	98
HTA/Prééclampsie	386	329	276	258	273	4974	1564
Diabète gestationnel	20	15	10	7	16	536	250
Cholestase Gravidique	515	436	412	396	341	5713	1626
Vomissements	400	388	201	194	211	4711	1323
Hémorragies	15569	14174	13358	13052	1682	8107	1798
Thromboses	5939	5615	4967	4724	1205	7775	2094
Infections	67	49	37	32	61	889	349
Colique néphrétique	398	332	289	275	188	4934	2000
Pancréatite	2191	1683	1516	1445	695	6542	1919
Insuffisance rénale	8264	6383	5846	5516	1429	8350	2186
Insuffisance hépatique	20	9	9	9	11	692	264

3.3 Signaux générés à partir du p-RD

Sur la Figure 25, nous avons représenté la distribution des AUC correspondant aux DRS estimés pour chaque médicament, en fonction des pathologies étudiées. Le nombre d'AUC estimées pour chacune des pathologies est donc variable ; il est égal à 519 pour la fausse couche, 596 pour la grossesse extra-utérine et 400 pour chacune des 18 autres pathologies. On observe une grande hétérogénéité des AUC médianes selon la pathologie. L'AUC médiane la plus élevée est celle de l'insuffisance rénale avec 0.86 [0.85,0.86] et la plus basse est celle de l'hémorragie avec 0.60 [0.60,0.60]. Les AUC des pathologies générales sont globalement faibles à l'exception des insuffisances rénales et hépatiques mais dont les effectifs sont très faibles (28 et 7 respectivement). Certaines pathologies obstétricales possèdent des AUC satisfaisantes avec des valeurs proches de 0.80 telles que la fausse couche, la prématurité et la mort fœtale in utero. Les autres pathologies obstétricales possèdent des AUC autour de 0.70.

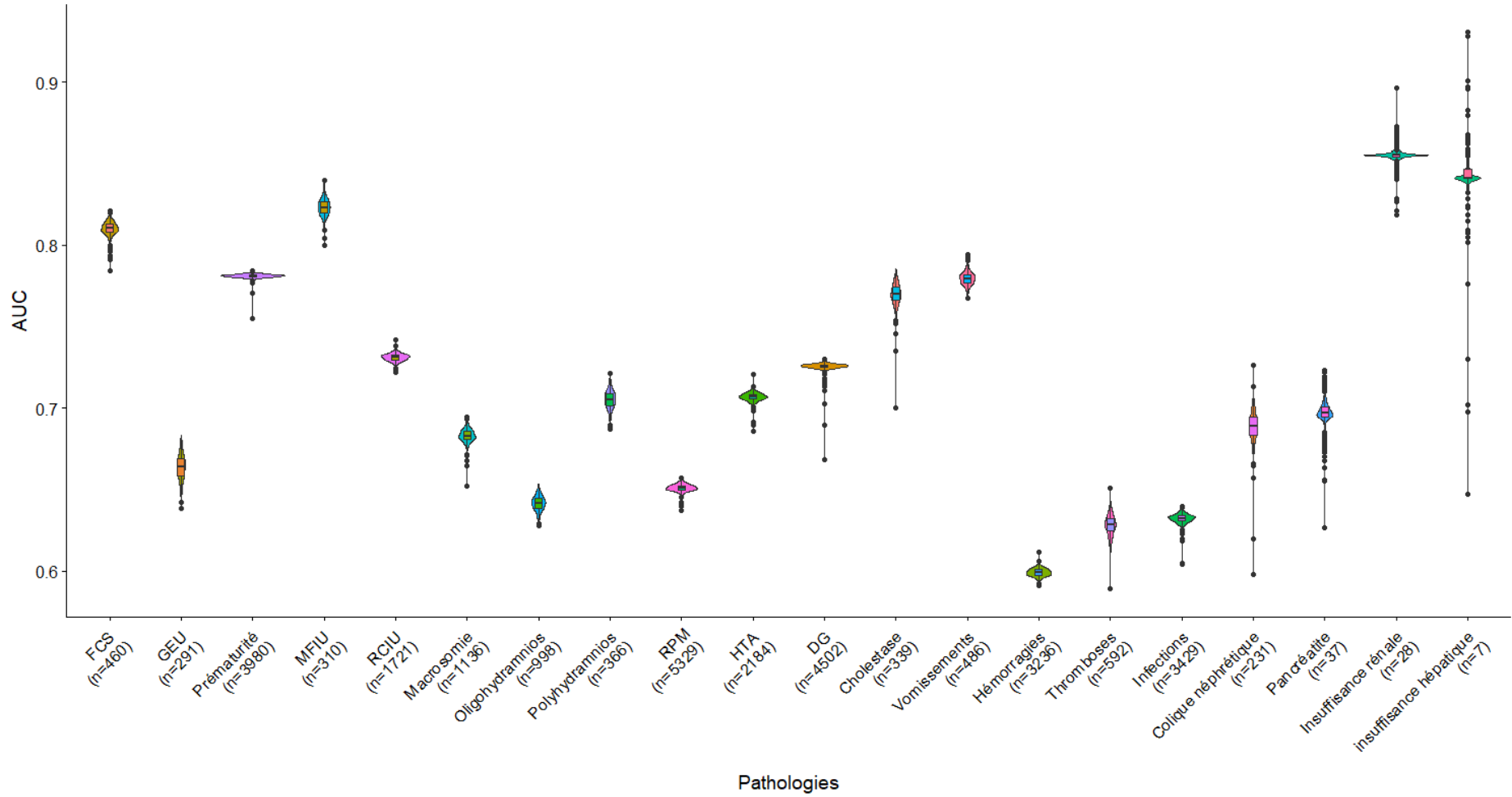


Figure 25 : Distribution des AUC pour le DRS en fonction de la pathologie.

Le Tableau 15 rassemble les nombres de signaux générés à partir de la détection de signaux conduite dans l'EGB et annotés avec la méthode de requêtage automatique pour l'ensemble des pathologies. On voit que de manière concordante avec les résultats de notre axe II, que le modèle brut est celui qui génère le plus de signaux avec plus de 500 signaux sur la totalité des pathologies. L'ajustement sur le score DRS réduit ce nombre de signaux à 363 et le p-RD génère 116 signaux. On remarque que la période qui génère le plus de signaux est le trimestre avant l'accouchement T_{BD} quel que soit le critère de décision. Pour la FCS, seul un trimestre était considéré. Le modèle brut génère 98 signaux réduit à 81 après ajustement sur le DRS. Le p-RD ne conserve que 30 signaux parmi les 81 et 14 parmi ces 30 possèdent une annotation positive par le requêtage des mots-clés MeSH. Pour la GEU, seules les expositions à T_0 étaient incluses dans le modèle. Le modèle brut génère 30 signaux, le modèle ajusté en génère 31 réduits à 10 après application du p-RD. Un seul signal sur les 10 possède une annotation positive.

Tableau 15 : Nombre de signaux détectés et d'annotations positives en fonction de la pathologie.

Pathologie	Modèle brut			Ajustement sur DRS			p-RD			$p_{MeSH} < 0.20$	p-RD et $p_{MeSH} < 0.20$
	T0	T1	TBD	T0	T1	TBD	T0	T1	TBD		
FCS		98			81			30		233	14
GEU	30			31			10			20	1
Prématurité	39	34	79	7	0	49	0	0	14	162	10
MFIU	10	26	16	1	5	18	1	1	12	199	10
RCIU	12	25	31	4	1	16	1	1	3	105	3
Macrosomie	12	12	17	3	2	7	3	0	2	6	1
Oligohydramnios	1	4	0	1	4	0	0	0	0	38	0
Polyhydramnios	16	10	32	11	5	23	6	1	5	0	0
RPM	6	0	3	0	0	1	0	0	0	10	0
HTA/Prééclampsie	26	21	54	1	11	26	1	2	4	113	2
Diabète gestationnel	93	63	61	2	11	19	0	0	0	19	0
Cholestase gravidique	5	26	53	9	6	48	5	0	12	176	8
Vomissements	49	65	33	16	18	29	1	3	17	86	4
Hémorragie	5	7	25	0	2	2	0	0	0	207	0
Thrombose	15	5	32	3	0	29	0	0	9	215	5
Infection	61	45	67	0	1	25	0	0	6	24	0
Colique néphrétique	5	13	25	0	6	28	0	1	11	12	0
Pancréatite	10	11	7	7	1	11	1	0	10	251	7
Insuffisance rénale	6	10	4	2	10	6	1	8	4	263	11
Insuffisance hépatique	11	5	5	6	0	7	4	0	6	19	0
Total	382	382	544	73	83	344	24	17	115	1905	61

La pertinence des signaux générés par la détection de signaux sur l'EGB varie selon la pathologie. Dans les tableaux complets des signaux générés par le p-RD (Annexe X), on remarque que beaucoup de signaux sont générés sur des effectifs très faibles, inférieurs ou égaux à 5 malades exposées. Un examen rapide de ces derniers a suggéré que les médicaments retrouvés sur ces effectifs très faibles étaient non pertinents par rapport à la pathologie étudiée et les analyser apparaissait non informatif. Ainsi, seuls les signaux avec plus de 5 malades exposées, qui vont être discutés, sont présentés dans les tableaux de résultats (Tableau 16, Tableau 17 et Tableau 18), la totalité étant disponible dans l'Annexe X. Dans le cas de la FCS (Tableau 16), on constate que parmi les 5 signaux générés par le p-RD, 2 ont un support dans la littérature scientifique ($p_{\text{MeSH}} \leq 0.20$). Parmi ces signaux annotés positivement, on retrouve la prednisone (corticoïdes) et la loméfloxacin (antibiotique). Parmi les signaux peu ou pas supportés dans la littérature, on trouve le métronidazole (antibiotique), le thiocolchicoside (décontractant musculaire) et le zolpidem (somnifère). Le requêtage automatique des mots-clés MeSH retrouve 233 annotations positives.

Concernant le risque de GEU (Tableau 17), 1 seul médicament est détecté par la méthode p-RD et est supporté par le requêtage automatique des mots-clés MeSH, le nomégesterol (progestatif). Concernant les médicaments détectés par le p-RD et non retrouvés dans la littérature, on retrouve la choriogonadotrophine alfa (modulateurs de la fonction génitale). Parmi les médicaments identifiés par requêtage des mots-clés MeSH, on trouve des traitements de l'infertilité, des contraceptifs ou encore le diéthylstilbestrol, aujourd'hui retiré du marché. Le requêtage des mots-clés MeSH génère 20 annotations positives.

Nous avons également exploré 11 autres complications spécifiques de la grossesse se révélant à des termes plus tardifs. Concernant la prématurité, les médicaments ont été décrits au cours de l'axe II mais on met en évidence une bonne cohérence entre le requêtage automatique des mots-clés MeSH (Tableau 18) et la revue de la littérature avec avis d'expert réalisée au cours de l'axe II (Figure 22). Les médicaments classés « Incertains » ne sont pas retrouvés par le requêtage automatique alors que les médicaments « Potentiels » sont annotés positivement après requêtage des mots-clés MeSH. Toutes les relations détectées concernent le dernier trimestre avant l'accouchement.

Pour le risque de MFIU (Tableau 18), la combinaison du p-RD et du requêtage automatique des mots-clés MeSH identifie 10 médicaments augmentant le risque de décès fœtal mais seulement 3 avec un effectif de malades exposés supérieur à 5. On y trouve l'association lévonorgestrel et œstrogène (contraceptif), l'ivermectine (traitement de la gale) et la métopimazine (anti-vomitif). Le p-RD détecte également un lien avec la lévothyroxine (traitement de l'hypothyroïdie) et la mométhasone (corticoïde). Le requêtage automatique génère 199 annotations positives.

Concernant les variations pathologiques du poids fœtal, le p-RD et le requêtage automatique détectent 3 signaux dans l'étude du risque de RCIU (Tableau 18) : la chlorpromazine (antipsychotique) et le clonazépam (benzodiazépine) en T_{BD} et le flurbiprofène (AINS) en T_1 . Les autres signaux, générés uniquement par le p-RD, le sont sur des effectifs trop faibles. Concernant le risque de macrosomie, le p-RD et le requêtage automatique détectent un lien entre l'insuline et la macrosomie, uniquement significatif à T_0 . Parmi les signaux générés par le p-RD, on y trouve 2 vaccins (immunoglobuline anti-D et le vaccin rougeole, oreillons et rubéole) en T_0 , le zopiclone (hypnotique) et le magnésium (supplémentation) en T_{BD} . Le requêtage des mots-clés MeSH se base pour la macrosomie sur un nombre très faible d'articles mais génère 6 annotations positives concernant les médicaments hypoglycémisants et les antipsychotiques.

Parmi les pathologies en rapport avec le liquide amniotique, concernant l'oligohydramnios (Tableau 18), le p-RD ne génère aucun signal, au même titre que le modèle brut. Le requêtage des mots-clés MeSH trouve 38 médicaments, parmi lesquels on trouve principalement les AINS, les IEC et les sartans. Pour le polyhydramnios, la situation est l'opposée avec aucun article disponible sur les médicaments susceptibles d'en augmenter le risque mais 12 signaux générés par le p-RD dont 6 sur des effectifs minimums. On trouve parmi les signaux : l'éconazole (antimycosique), l'acide fusidique (antibactérien), l'association formotérol et budénoïde (glucocorticoïde), la loratadine (antihistaminique), le zolpidem (hypnotique) et l'acétylleucine (anti vertigineux). Le requêtage automatique n'identifie pas d'article mettant en évidence le rôle de médicaments dans le risque de polyhydramnios. Concernant le risque de rupture prématurée des membranes, le p-RD ne génère pas de signaux et le requêtage des mots-clés MeSH met en avant des antiseptiques locaux et les corticoïdes.

Concernant les autres pathologies obstétricales, le p-RD et le requêtage automatique, appliqué aux pathologies hypertensives (Tableau 18), identifient l'acide niflumique (AINS) pour des expositions à T_0 . Sur des effectifs de malades exposées plus faibles mais supérieurs à 5, le p-RD génère des signaux pour l'acétylcystéine (traitement de la bronchite), les suppléments en zinc, l'amorolfine (antimycosique), la lactulose (laxatif) et la mébévérine (antispasmodique). Le requêtage automatique met en évidence de nombreuses classes thérapeutiques. Concernant le diabète gestationnel, aucun signal n'est mis en évidence par le p-RD. Le requêtage des mots-clés MeSH identifie principalement les corticoïdes comme substances connues liées au risque de diabète. Pour le risque de cholestase gravidique, les deux méthodes détectent la chlorhexidine (antiseptique) et l'omiconazole (antifongique). Le p-RD identifie 2 traitements des maux d'estomac : les associations de sels d'aluminiums, de calciums et de magnésiums d'un côté et la trimébutine de l'autre. Il génère également un dernier signal concernant l'alprazolam (benzodiazépine). La dernière complication spécifique de la grossesse que nous avons incluse est l'hyperémésis gravidarum, pour laquelle les deux méthodes identifient l'ondansétron (anti-vomitif) et le tramadol (antalgique). Le p-RD détecte des traitements de la sphère digestive : oméprazole et esoméprazole (anti-sécrétoire gastrique), la métopimazine (anti-vomitif), l'acide ursodésoxycholique (traitement de la cholestase) et la supplémentation en potassium. Il trouve également le fenticonazole (antifongique) en T_{BD} et la triamcinolone (corticoïde) en T_0 .

Parmi les pathologies générales (Tableau 18), nous avons exploré les pathologies hémorragiques pour lesquelles le p-RD ne trouve aucun signal tandis que le requêtage automatique génère 207 annotations positives. Pour les pathologies thrombotiques, le requêtage génère 215 annotations positives et la méthode p-RD détecte 9 signaux. Parmi les signaux avec annotations positives on retrouve une héparine (énoxaparine) utilisée dans le traitement et la prévention de la thrombose. Le p-RD semble indiquer un lien entre la délivrance de sulfate ferreux et la survenue de thrombose sans annotation par le requêtage des mots-clés MeSH. Concernant le risque infectieux, le requêtage automatique basé sur un nombre réduit d'articles pour une pathologie générale met en avant les AINS et les corticoïdes. De son côté, le p-RD détecte des signaux comprenant des antiviraux (Valaciclovir, Tenofovir), un vaccin (Diphtérie, tétanos, poliomyélite et coqueluche) et un

AINS (Acide tiaprofénique). Pour les coliques néphrétiques, on retrouve des signaux avec annotations positives telles que les antibiotiques (secnidazole et fiprofloxacine) et les antalgiques (dextropropoxyphène et tramadol). Le p-RD détecte en plus la trimébutine, un antispasmodique. En ce qui concerne la pancréatite aiguë, le paracétamol (antalgique), le métoclopramide (antinauséux) et l'ésoméprazole (antisécrétoire gastrique) sont générés en tant que signaux avec annotation positive. Le requêtage des mots-clés MeSH détecte plus de 250 signaux sur les 400 médicaments. Concernant l'insuffisance rénale et hépatique, les effectifs de malades et *a fortiori* les effectifs de malades exposées sont trop faibles pour étudier les relations.

Tableau 16 : Signaux et annotations pour la FCS avec un effectif de malades exposées >5. Pour les valeurs des β , les cases en jaune indiquent des p-values dans [0.20 ; 0.05[et les cases en rouge des p-values ≤ 0.05 . Pour le nombre d'occurrences dans MEDLINE, les cases en rouge indiquent des $p_{MeSH} \leq 0.05$. Pour le p-RD, les cases rouges indiquent un $p\text{-RD} \geq 0.20$.

Médicament	β_{FCS} Brut	β_{FCS} DRS	p-RD	Nombre d'occurrences dans MEDLINE	Fréquence de la pathologie chez les exposées	Fréquence de la pathologie chez les non exposées	Nombre de malades exposées	Nombre de malades non exposées	Nombre de non malades exposés	Nombre de non malades non exposés
FCS										
Prednisone	0.75	0.92	0.38	32	0.60%	0.79%	7	453	1162	56903
Metronidazole	0.63	0.77	0.34	3	0.65%	0.79%	17	443	2590	55475
Thiocolchicoside	1.26	1.37	0.25	0	0.96%	0.78%	10	450	1036	57029
Zolpidem	1.21	1.36	0.42	0	1.26%	0.78%	7	453	549	57516

Tableau 17 : Signaux et annotations pour la GEU avec un effectif de malades exposées >5. Pour les valeurs des β , les cases en jaune indiquent des p-values dans [0.20 ; 0.05[et les cases en rouge des p-values ≤ 0.05 . Pour le nombre d'occurrences dans MEDLINE, les cases en rouge indiquent des $p_{MeSH} \leq 0.05$. Pour le p-RD, les cases rouges indiquent un $p\text{-RD} \geq 0.20$.

Médicament	β_{TO} brut	β_{TO} DRS	p-RD	Nombre d'occurrences dans MEDLINE	Fréquence de la pathologie chez les exposées	Fréquence de la pathologie chez les non exposées	Nombre de malades exposées	Nombre de malades non exposées	Nombre de non malades exposés	Nombre de non malades non exposés
GEU										
Choriogonadotropine alfa	0.66	0.71	0.27	0	0.90%	0.48%	16	275	1754	56480
Nomegestrol	2.07	2.13	0.40	18	3.87%	0.49%	6	285	149	58085

Tableau 18 : Signaux et annotations pour 18 pathologies différentes avec un effectif de malades exposées >5. Pour les valeurs des β , les cases en jaune indiquent des p-values dans $[0.20 ; 0.05[$ et les cases en rouge des p-values ≤ 0.05 . Pour le nombre d'occurrences dans MEDLINE, les cases en rouge indiquent des $p_{MeSH} \leq 0.05$. Pour le p-RD, les cases rouges indiquent un p-RD ≥ 0.20 .

Médicaments	β_{T0} brut	β_{T1} brut	β_{TBD} brut	β_{T0} DRS	β_{T1} DRS	β_{TBD} DRS	p-RD _{T0}	p-RD _{T1}	p-RD _{TBD}	Nombre d'occurrences dans MEDLINE	Fréquence de la pathologie chez les exposés	Fréquence de la pathologie chez les non exposés	Nombre de malades exposés	Nombre de malades non exposés	Nombre de non malades exposés	Nombre de non malades non exposés
Prématurité																
Lamotrigine	0.87	-2.20	0.90	0.52	-2.95	1.60	-0.63	-0.03	0.57	3	5.0%	6.9%	6	3974	113	53314
Alprazolam	0.28	0.46	0.70	0.01	0.34	0.94	-3.43	-2.71	0.69	6	10.8%	6.9%	109	3871	897	52530
Escitalopram	-0.12	0.04	0.99	-0.48	-0.30	1.36	-0.20	-0.20	0.59	34	8.5%	6.9%	42	3938	451	52976
Spaglumique acide	0.25	0.74	0.74	0.42	0.82	0.94	-0.33	-1.19	0.39	0	9.7%	6.9%	30	3950	281	53146
Zolpidem	0.07	0.23	0.70	0.05	0.08	0.92	-0.19	-0.30	0.44	3	9.5%	6.9%	52	3928	493	52934
Mesalazine	0.11	-0.75	0.90	-0.14	-1.14	1.28	-0.20	-0.08	0.60	8	7.7%	6.9%	8	3972	96	53331
Hydroxychloroquine (sulfate)	0.40	-0.65	2.01	-0.30	-0.73	2.44	-0.43	-0.05	0.78	7	21.8%	6.9%	17	3963	61	53366
Huile de paraffine en association	0.53	-0.92	0.92	-0.65	-0.80	1.17	-1.18	0.00	0.56	0	6.6%	6.9%	15	3965	213	53214
Zopiclone	0.29	0.49	0.74	-0.03	0.11	1.18	-0.91	-1.08	0.67	3	10.9%	6.9%	32	3948	263	53164
Chlorpromazine	-1.00	0.32	1.53	-0.81	0.39	1.79	-0.06	-0.24	0.46	8	11.6%	6.9%	17	3963	129	53298
Prazepam	-0.26	0.50	1.23	-0.68	0.43	1.53	-0.13	-0.85	0.34	3	10.3%	6.9%	33	3947	289	53138
Levonorgestrel et estrogene	0.02	0.10	1.05	-0.06	0.07	1.33	-0.29	-0.19	0.20	1	7.1%	6.9%	261	3719	3402	50025
HTA																
Niflumique acide	0.76	0.04	0.16	0.87	0.04	-0.13	0.67	-0.12	-0.09	6	6.3%	3.7%	50	2090	747	54520
Acetylcysteine	-0.57	-0.47	1.47	-1.03	-0.29	1.59	-0.11	-0.06	0.26	1	5.7%	3.7%	10	2130	165	55102
Medicaments a base d'oxyde de zinc	-0.21	1.41	0.67	-0.13	1.66	0.48	-0.08	0.40	-0.55	0	7.3%	3.7%	8	2132	101	55166
Amorolfine	0.12	0.16	1.45	0.19	0.04	1.68	-0.11	-0.12	0.70	1	6.3%	3.7%	17	2123	254	55013
Lactulose en association	-10.42	0.79	1.55	-10.32	0.77	1.77	-0.11	-0.37	0.59	0	6.8%	3.7%	7	2133	96	55171
Mebeverine	-0.50	0.78	2.83	-0.52	0.92	3.15	-0.04	-0.33	0.43	2	4.6%	3.7%	8	2132	166	55101

Cholestase																
Chlorhexidine	0.06	-0.37	0.46	0.32	-1.30	0.67	-0.04	-0.23	0.56	6	0.7%	0.6%	25	314	3522	53546
Associations de sels	-11.59	0.80	0.74	-11.35	0.94	0.98	-0.04	-0.20	0.66	0	1.0%	0.6%	14	325	1351	55717
Trimebutine	-0.88	0.66	1.58	-0.74	0.16	1.82	0.02	-0.37	0.44	0	0.8%	0.6%	11	328	1407	55661
Alprazolam	-0.33	0.36	1.33	-1.78	0.11	1.75	-0.28	-0.06	0.60	1	0.9%	0.6%	9	330	997	56071
Omoconazole	2.89	-11.44	1.54	2.96	-12.57	1.90	-5.12	-0.06	0.56	10	2.6%	0.6%	6	333	221	56847
MFIU																
Levothyroxine sodique	0.32	-0.68	1.08	0.80	-1.30	1.24	-0.11	-0.14	0.23	0	0.8%	0.4%	14	231	1738	55424
Metopimazine	0.13	0.22	0.85	-0.22	0.13	1.13	-0.29	-0.09	0.80	5	0.5%	0.4%	34	211	6485	50677
Mometasone	0.19	-0.59	1.14	-0.22	-0.46	1.36	-0.25	0.03	0.63	1	0.5%	0.4%	13	232	2398	54764
Levonorgestrel et estrogene	-0.32	0.30	2.45	-0.75	-1.46	3.01	-0.12	-0.60	0.66	10	0.3%	0.4%	9	236	3654	53508
RCIU																
Chlorpromazine	-9.98	-0.22	1.50	-9.55	-0.75	1.75	-0.14	-0.21	0.22	7	4.1%	2.9%	6	1661	140	55600
Clonazepam	0.47	-0.45	1.97	0.04	-0.32	2.30	-0.14	-0.09	0.25	26	7.5%	2.9%	6	1661	74	55666
Flurbiprofene	0.04	1.04	1.74	-0.13	1.26	1.88	-0.25	0.96	-0.27	7	4.0%	2.9%	46	1621	1107	54633
Macrosomie																
Immunoglobuline anti-D (rh)	1.19	-0.17	-0.24	1.29	-0.16	-0.20	0.34	-0.09	0.01	0	1.8%	2.0%	88	1029	4914	51376
Insuline aspart	0.81	0.15	1.76	1.76	-0.42	0.03	0.82	-0.43	<-10 ⁴	8	10.3%	1.8%	97	1020	849	55441
Magnesium pidolate	-0.04	-0.84	0.65	-0.07	-0.72	0.91	-0.18	-0.01	0.53	0	2.3%	1.9%	22	1095	935	55355
Zopiclone	0.19	-0.24	1.94	-0.18	-0.18	2.35	-0.25	-0.10	0.84	0	3.7%	1.9%	11	1106	284	56006
ROR, virus vivants attenes	1.15	2.06	-9.66	1.36	1.99	-10.40	0.34	-5.65	-0.09	0	5.4%	1.9%	9	1108	159	56131
Polyhydramnios																
Econazole	-0.21	0.44	0.41	-0.29	0.11	0.45	-0.06	-0.66	0.22	0	0.8%	0.6%	79	276	9513	47539
Fusidique acide	0.54	0.44	0.77	-0.02	0.28	0.96	-0.12	-0.08	0.51	0	0.9%	0.6%	22	333	2370	54682
Formoterol et budesonide	0.07	1.29	-0.08	-0.24	1.60	-0.49	-0.20	0.34	-0.32	0	1.6%	0.6%	10	345	617	56435
Zolpidem	-1.03	1.01	1.53	-2.14	0.88	2.03	-0.08	-0.08	0.51	0	1.1%	0.6%	6	349	539	56513
Acetylleucine	1.12	1.33	-9.81	1.25	1.47	-9.64	0.20	-0.11	-0.06	0	1.7%	0.6%	6	349	351	56701
Vomissements																
Omeprazole	0.27	1.68	0.50	0.53	-0.72	0.60	0.44	<-10 ⁴	0.91	2	1.9%	0.6%	160	272	8357	48618
Fenticonazole	0.68	0.10	0.32	0.28	-0.30	0.58	-3.90	-0.43	0.78	1	1.0%	0.7%	39	393	3909	53066

Esomeprazole	-0.75	2.27	1.02	-0.46	-0.45	1.22	0.06	<-10 ⁴	0.98	2	3.4%	0.6%	93	339	2684	54291
Metopimazine	-0.08	1.47	0.71	-0.27	-0.17	1.04	-0.28	<-10 ⁴	0.90	3	2.5%	0.5%	160	272	6359	50616
Ursodesoxycholique acide	0.39	2.62	0.70	0.59	3.20	-0.05	-0.15	0.64	-0.06	0	3.8%	0.7%	7	425	178	56797
Triamcinolone	0.79	-0.89	-11.75	1.11	-2.27	-11.33	0.35	-0.19	-0.04	0	0.7%	0.8%	6	426	825	56150
Potassium chlorure	-14.14	3.69	1.63	-14.10	2.26	1.97	-0.15	<-10 ⁴	0.99	0	11.0%	0.7%	37	395	298	56677
Tramadol	0.58	0.73	1.54	0.36	-0.10	1.84	-1.17	-1.33	0.64	18	1.6%	0.7%	13	419	778	56197
Ondansetron	2.93	3.73	2.53	2.97	2.33	2.69	0.15	<-10 ⁴	0.71	5	27.5%	0.7%	14	418	37	56938
Pancréatite																
Paracetamol	0.22	0.68	0.60	-0.13	0.39	1.20	-0.22	-0.04	0.84	23	0.1%	0.0%	19	2	39192	18194
Metoclopramide	-12.59	1.48	1.33	-12.25	0.71	1.76	-0.04	<-10 ²	0.79	27	0.1%	0.0%	10	11	9079	48307
Infections																
Valaciclovir	0.36	0.35	1.53	0.30	0.20	1.72	-3.76	-1.89	1.00	0	15.1%	5.4%	124	3075	696	53512
Diphtherie-coqueluche-poliomyelite-tetanos	-0.08	0.56	1.14	-0.20	0.27	1.36	-0.26	-6.40	0.99	0	7.7%	5.5%	88	3111	1054	53154
Tenofovir disoproxil et emtricitabine	2.40	2.48	2.96	2.05	2.39	3.19	-30.30	-6.48	0.50	0	86.9%	5.5%	53	3146	8	54200
Tiaprofenique acide	0.34	-0.23	1.05	-0.17	-0.56	1.41	-23.88	-0.16	0.36	0	6.9%	5.5%	90	3109	1213	52995
Tenofovir disoproxil	1.35	-1.48	3.75	1.99	-2.35	4.22	-0.86	-0.13	0.88	0	68.0%	5.6%	17	3182	8	54200
Colique néphrétique																
Secnidazole	0.15	-12.12	0.83	-0.73	-14.51	0.92	-0.31	-0.02	0.35	7	0.5%	0.4%	6	200	1270	55931
Trimebutine	-0.07	0.49	1.52	-0.04	0.03	1.66	-0.01	-0.02	0.24	1	0.6%	0.4%	8	198	1410	55791
Dextropropoxyphene assoc. sauf aux psycholeptiques	0.91	-12.33	1.55	0.79	-12.29	1.67	-0.87	-0.02	0.24	5	0.9%	0.4%	9	197	1021	56180
Tramadol	-0.37	1.31	1.41	-0.98	1.43	1.67	-0.20	-0.45	0.45	5	1.1%	0.4%	9	197	782	56419
Ciprofloxacine	0.48	2.41	-10.38	-1.04	2.58	-10.33	-0.47	0.84	-0.03	12	1.5%	0.4%	7	199	448	56753
Thromboses																
Sulfate ferreux	0.28	0.07	0.20	0.19	0.03	0.26	-0.21	-0.16	0.56	0	1.0%	0.9%	345	202	34542	22318
Enoxaparine	-0.02	0.20	2.99	-0.10	0.05	3.11	-0.22	-0.16	1.00	465	9.6%	0.8%	76	471	719	56141

4 Discussion

Nous avons exploré au cours de cette étude la relation entre 20 pathologies dont 13 spécifiques de la grossesse et 7 générales et au moins 400 médicaments délivrés aux femmes enceintes. Nous avons obtenu des nombres de signaux, très différents en fonction des caractéristiques des maladies, permettant d'identifier les situations dans lesquelles le p-RD constitue un bon critère pour la génération de signaux et les situations dans lesquelles ce dernier devient non pertinent. Concernant le requêtage automatique des mots-clés MeSH, nous avons modifié le critère de seuil fixe à 3 proposé par Avillach *et al.* afin de l'adapter aux différences importantes de nombres d'articles disponibles par pathologie. Nous avons retrouvé des pathologies pour lesquelles le requêtage est efficace pour générer des signaux pertinents mais nous avons aussi montré qu'elle aboutit le plus souvent à la génération de centaines d'annotations positives. La combinaison des deux méthodes permet la génération de signaux annotés pertinents selon les connaissances scientifiques disponibles.

4.1 Forces et limites

Au cours de cet axe III, nous avons utilisé la même base de données médico-administratives et les limites précédemment exposées restent présentes pour cette étude. Les médicaments délivrés à l'hôpital, en vente libre ou non remboursés sont inaccessibles dans notre étude. Nous avons également considéré qu'un médicament délivré était consommé dans le trimestre de sa délivrance à l'officine. Pour les limites spécifiques de cette étude, nous avons basé le diagnostic des pathologies sur les codes CIM-10, sauf pour la prématurité basée sur l'âge gestationnel, selon une sélection de codes établie pour cette étude. Pour certaines maladies, celle-ci s'est montrée peu fiable en raison d'un manque de spécificité de la définition des codes ou de mauvaises utilisations des codes dans les résumés d'hospitalisation. Pour la méthode MeSH, les recherches et les mots clés ont également été construits de manière empirique mais n'ont pas fait l'objet de validation afin d'évaluer leur optimisation.

En choisissant un échantillon varié de pathologies spécifiques ou non de la grossesse, nous avons pu explorer un ensemble d'applications du p-RD afin d'en apprécier plus précisément les forces et les faiblesses, ce qui n'avait pas été possible au cours de l'axe II. Nous avons également complété la méthode que nous souhaitions automatique en y

ajoutant un requête automatisé de MEDLINE. Cette stratégie possède un double avantage puisqu'elle permet d'une part d'obtenir une confirmation de l'efficacité du p-RD utilisée avec la présence de signaux potentiellement déjà connus dans la littérature. D'autre part, elle permet, en écartant ces signaux annotés positivement, de mettre en avant ceux qui nécessitent une investigation.

4.2 Performance du p-RD

Nous avons mis en évidence l'efficacité du p-RD dans le cas de la prématurité. Les résultats obtenus dans la présente étude sont beaucoup plus hétérogènes avec des résultats très satisfaisants pour le risque de GEU ou le risque de FCS tandis que les résultats sont moins pertinents pour des pathologies telles que la RPM ou les vomissements. Dans le cas de la prématurité, nous nous étions placés dans une situation où la pathologie était suffisamment fréquente pour avoir un nombre de cas suffisant dans notre échantillon. Pour certaines pathologies générales telles que l'insuffisance hépatique ou l'insuffisance rénale avec moins de 30 malades pour 57407 patientes, le calcul du DRS est possible mais son intérêt semble nettement réduit avec des signaux non pertinents générés sur des effectifs de malades exposées très faibles. Quand on s'intéresse à la distribution des AUC pour ces pathologies rares, on remarque qu'ils se différencient des autres par une variabilité plus importante. Cela semble indiquer que le pouvoir prédictif du score repose sur un nombre réduit de variables ou d'individus. De plus, pour ces pathologies rares, on observe aussi des AUC médianes élevées par rapport aux autres pathologies évoquant un probable surajustement du score malgré la validation croisée, augmentant son pouvoir prédictif mais réduisant son utilité dans la réduction de la confusion.

Un nombre important de malades ne suffit cependant pas à rendre le score pertinent. Parmi les 5 pathologies les plus fréquentes, nous retrouvons la RPM avec 5329 patientes, l'hémorragie avec 3236 patientes ou encore les infections avec 3429 patientes. Les AUC médianes pour ces pathologies sont parmi les 5 plus faibles de notre échantillon, proches de 0.60. Le point commun de ces pathologies est que leurs listes de codes CIM-10 sont atypiques par rapport aux autres. Dans le cas de l'hémorragie et de l'infection, nous avons dû établir une longue liste de codes pour couvrir toutes les situations pouvant aboutir à une hémorragie ou toutes les infections possibles quel que soit le site infecté, le rationnel étant de couvrir les situations d'hypocoagulabilité ou les situations d'immunodépression

induites par les médicaments. Cependant ces mauvais résultats en termes de prédiction semblent indiquer une trop forte hétérogénéité des situations incluses dans les codes sélectionnés et il semble plus important de privilégier une pathologie clairement identifiée pour améliorer la capacité du score à mesurer la confusion en rapport avec cette pathologie. Dans le cas de la RPM, un seul code permettait de repérer cette pathologie dans la base de l'EGB et n'offre donc pas la même limite. La définition de la RPM en obstétrique est large car elle concerne toutes les ruptures de la poche des eaux avant la mise en travail regroupant ainsi des ruptures très précoces au cours de la grossesse, graves avec des risques importants pour le fœtus et des ruptures à terme bénignes précédant de quelques heures la mise en travail spontanée. Ces situations sont très différentes et ce seul code d'évènement ne permet pas de sélectionner efficacement les variables prédictives qui ne sont probablement pas les mêmes pour ces différents types de RPM.

Parmi les signaux mis en avant par le p-RD avec ajustement sur le DRS, on remarque que le nombre de malades exposées est régulièrement très faible (inférieur à 5 malades exposées) soit en raison d'un médicament peu délivré, soit en raison d'une pathologie très rare ou les deux en même temps. Dans ce cas, l'ajustement a tendance à diminuer fortement la p-value pour ces expositions rares et donne ainsi des valeurs de p-RD élevées. Or ces signaux, quand on les confronte au requêtage du MeSH ou à une vérification manuelle, donnent des résultats très discordants avec quelques signaux pertinents mais beaucoup de faux positifs. Cela semble indiquer une diminution de la pertinence du p-RD pour ces expositions très faibles et suggère l'intérêt de pénaliser le p-RD en fonction de la fréquence des malades exposées soit par un seuil minimal d'interprétation comme choisi de manière empirique dans notre étude (supérieur à 5) soit par une pénalisation selon l'effectif des malades exposées.

4.3 Utilisation du requêtage des mots-clés MeSH dans MEDLINE

Nous avons constaté au cours de cette étude que le requêtage des mots-clés MeSH aboutissait à la génération de plusieurs centaines d'annotations positives par pathologie et donc nécessairement beaucoup de faux positifs. Cela nous permet de repérer les limites de ce requêtage et de définir son cadre d'application dans le contexte de la détection automatisée de signaux. Etant donné notre objectif d'annotation des signaux générés par le p-RD, nous avons utilisé une p_{MeSH} volontairement peu restrictive ($p_{\text{MeSH}} < 0.20$) mais en

faisant varier ce seuil, il est possible de diminuer le nombre d'annotations positives générées.

Parmi les annotations positives générées par le requêtage de MEDLINE on remarque la présence régulière de médicaments utilisés comme traitement des pathologies ce qui semble indiquer que le biais d'indication n'est pas contrôlé lors du requêtage malgré l'emploi des combinaisons de mots-clés MeSH utilisées pour la construction des requêtes dans MEDLINE. A la lecture des articles on observe que les mots clés « effets indésirables » et « induit chimiquement » sont associés dès l'instant que la relation entre le médicament et la pathologie est étudiée quel que soit le résultat de l'étude. Ainsi toutes les études attestant de l'efficacité d'un traitement ou de la sécurité d'utilisation d'un médicament viennent participer au compte des articles alors qu'ils devraient en être exclus. L'attribution des mots-clés MeSH étant non modifiable, la correction de ce biais est difficile.

La quantité de littérature disponible varie beaucoup entre les différentes pathologies de notre sélection. On remarque que plus la quantité d'articles est importante plus le nombre d'annotations positives augmente. Les pathologies souvent étudiées pour tester l'innocuité des médicaments pendant la grossesse, telles que le risque de FCS ou de MIU, sont particulièrement concernées avec des articles qui attestent de l'absence d'augmentation du risque de ces issues obstétricales défavorables mais qui font ressortir l'association de mots-clés MeSH recherchée lors du requêtage de MEDLINE. On retrouve également ce cas pour les pathologies générales souvent étudiées telles que le risque hémorragique ou thrombotique avec beaucoup d'articles qui attestent de l'absence de modification de ces risques pour des familles médicamenteuses. A l'inverse ce phénomène est moins marqué pour les issues plus spécifiques comme l'oligohydramnios ou la GEU qui disposent à la fois d'une littérature suffisante en fréquence mais qui ne sont pas systématiquement associées aux études de sécurité permettant une meilleure pertinence des annotations générées.

L'algorithme de chaînage des bases de données (EGB/RxNorm/ATC) mis en place pour automatiser la transformation des mots clés MeSH en code ATC provoque la génération d'annotations faussement positives par chevauchement de certaines familles thérapeutiques. Un article traitant des antibiotiques à risque de cholestase peut ainsi par chaînage avec la base RxNorm puis la base ATC impliquer plus largement tous les

antibactériens et antiinfectieux dont les antiseptiques locaux donnant un faux positif sur les désinfectants utilisés en routine. Une solution pourrait être de limiter l'analyse aux articles mentionnant spécifiquement un médicament et non une classe thérapeutique pour augmenter la spécificité du requêtage des mots-clés MeSH dans MEDLINE. Néanmoins, cela réduirait la sensibilité de ce dernier en ignorant tous les résumés d'articles ne faisant mention que de classes thérapeutiques comme c'est le cas par exemple des AINS souvent étudiés en globalité.

Cette méthode est également dépendante de la recherche initiale effectuée dans le moteur de recherche PubMed qui doit contenir tous les mots-clés MeSH associés à la pathologie. Dans la plupart des cas, la pathologie possède un seul et unique mot-clé MeSH rendant simple la construction de la recherche et réduit le risque d'oubli d'articles. D'autres situations peuvent rendre la construction de la liste plus difficile comme dans le cas de la colique néphrétique pour laquelle le terme MeSH privilégié serait *a priori* « renal colic » mais pour lequel on ne retrouve presque aucun article. L'attribution des mots-clés MeSH lui préfère « kidney calculi » ou « urolithiasis » qui sont la cause de la pathologie plutôt que la pathologie en elle-même. Cette modification de la recherche permet de passer de quelques articles à plusieurs centaines, démontrant la sensibilité de la méthode au choix des mots-clés.

Le requêtage de MEDLINE tel qu'élaboré au cours de cette étude apparaît comme une méthode sensible mais peu spécifique. Elle apparaît aussi comme un bon moyen de filtrer les résultats obtenus par le p-RD en permettant un repérage automatique des relations déjà potentiellement connues et un retour rapide aux articles correspondants via l'identifiant PubMed associés à chacun des articles.

4.4 Signaux générés

Dans les pathologies répondant aux conditions propices au calcul du DRS et à l'utilisation du p-RD, la méthode met en évidence des signaux qui ne sont pas retrouvés dans la littérature par le requêtage des mots clefs MeSH. Parmi nos 20 pathologies sélectionnées, 4 respectaient les critères de validité pour l'utilisation du p-RD (fréquence de l'évènement suffisante et spécificité de la mesure de l'évènement) : La FCS, la GEU, la prématurité et le RCIU. Dans le cas de la GEU, le signal généré par le p-RD sans annotation

positive est la choriogonadotrophine alfa, utilisée dans les situations de procréation médicalement assistée pour provoquer l'ovulation ou induire des ovulations multiples. Les études avec le clomiphène, également utilisé dans cette indication, semblent confirmer une augmentation du risque de GEU en cas d'utilisation de ce type d'inducteur d'ovulation (364–366).

Pour la FCS, le p-RD identifie un antibiotique, le métronidazole dont le rôle avec le risque de fausse couche est évoqué dans 3 articles repérés dans l'algorithme de sélection mais qui n'atteint pas le seuil de 0.20 choisi pour le requêtage de MEDLINE. Ces articles traitent des antibiotiques et du risque de fausse couche et parmi eux, Muanda *et al.* (367) rapportent dans une étude récente une augmentation du risque de fausse couche en cas d'exposition au métronidazole. Ces résultats récents peuvent expliquer le manque de source pour le requêtage de MEDLINE. Concernant le second médicament identifié par le p-RD, le thiocolchicoside, un décontractant musculaire, une série de patientes exposées en prénatal retrouve 4 FCS parmi 42 exposées (368). En outre, depuis 2013, suite à des études montrant la présence d'une substance de dégradation du thiocolchicoside capable d'augmenter le risque d'aneuploïdie et par extension le risque de FCS, le médicament a subi une restriction de prescription chez la femme en âge de procréer (369). Le troisième signal généré avec le p-RD est le zolpidem, un hypnotique agoniste des récepteurs aux benzodiazépines, utilisé dans le traitement des insomnies. Il n'y a pas de littérature évaluant le risque de FCS après des expositions prénatales au zolpidem pour confirmer ou infirmer cette relation qui semble pertinente à explorer étant donné que le risque malformatif pour le zolpidem est augmenté et que nous l'avons également mis en cause dans le risque de prématurité au cours de l'axe II.

Les signaux de la prématurité ont été détaillés au cours de l'axe II. La dernière pathologie où le p-RD a pu être utilisé dans de bonnes conditions est le RCIU pour lequel les 3 signaux générés sur un effectif de malades exposées suffisant ont tous été retrouvés par le requêtage de MEDLINE. Le premier est le flurbiprofène, un AINS pour lequel le risque de RCIU est bien documenté. La chlorpromazine est un antipsychotique pour lequel les études associant le risque de RCIU et le médicament sont des études chez l'animal, notamment le rat. Le clonazepam est une benzodiazépine puissante utilisée notamment comme antiépileptique et ce dernier est associé au risque de RCIU.

Les signaux générés par le p-RD même annotés positivement par la requête automatisée du MeSH restent à confirmer dans des études pharmacologiques ou pharmacoépidémiologiques. A partir de cette détection de signaux, nous avons généré des ressources mises à disposition qui n'ont dans un premier temps, pas vocation à guider la pratique clinique comme des instances de références telles que le CRAT (70) en France mais viennent enrichir les connaissances disponibles en vue d'adapter, dans le cas de confirmation des signaux, les recommandations de précautions d'usage vis-à-vis des médicaments détectés à risque.

5 Conclusion

Cette étude nous a permis de définir les paramètres influençant l'efficacité du p-RD. Premièrement, la fréquence de la pathologie doit être suffisante pour permettre une estimation fiable du DRS. Deuxièmement, le code ou l'association de codes PMSI utilisés pour repérer la pathologie doivent être suffisamment spécifiques afin d'obtenir un pouvoir prédictif du score suffisant. Troisièmement, la fréquence d'exposition des médicaments doit être suffisante pour éviter des situations où le nombre de malades exposées est trop faible, diminuant la pertinence des signaux générés.

Nos résultats montrent que le requêtage des mots-clés MeSH dans MEDLINE peut, sous certaines conditions, être utilisé en combinaison du p-RD pour la détection de signaux. Son efficacité est dépendante de plusieurs facteurs. Premièrement, la quantité de littérature disponible sur la pathologie doit être suffisante pour détecter des associations positives mais, si elle est trop abondante, alors la pertinence des signaux diminue avec une augmentation des faux positifs. Deuxièmement, si les médicaments étudiés appartiennent à de multiples familles thérapeutiques alors le risque de génération d'annotations faussement positives augmente.

L'adjonction du requêtage MeSH à notre méthode de détection nous a permis de montrer qu'une partie des signaux générés par le p-RD trouve un certain support dans la littérature scientifique. Ce résultat confirme donc l'intérêt du p-RD pour un spectre plus large de pathologies que la prématurité. En pratique, ce requêtage permet une documentation rapide des signaux par retour aux résumés des articles correspondants. En outre, l'identification facilitée de signaux peu ou non documentés dans la littérature est

aussi une information importante pour la caractérisation de ces derniers, voire pour l'identification de nouveaux effets indésirables médicamenteux.

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

1 Conclusion générale

Au cours de ce travail de thèse nous avons pu développer et mettre en œuvre une nouvelle méthodologie de détection automatisée de signaux adaptée à la femme enceinte à partir d'une base médico-administrative.

Dans un premier axe, nous avons évalué les délivrances médicamenteuses faites aux femmes enceintes en France. Au cours de la période 2011-2014, des variations dans la délivrance des différentes grandes familles thérapeutiques ont pu être mises en évidence. Les suppléments vitaminiques recommandés au cours de la grossesse, vitamine B₉ et D, ont vu leurs délivrances augmenter au cours de la période. La fréquence d'exposition aux immunoglobulines et aux suppléments en fer est conforme aux attentes basées sur la fréquence des pathologies associées. Les familles de médicaments pour les troubles gastro-intestinaux et les médicaments pour le rhume ont vu leurs délivrances diminuer en conséquence probable des alertes émises par l'ANSM sur les effets indésirables de la dompéridone et de la pseudoéphédrine. Les délivrances de spécialités homéopathiques ont augmenté tout au long de la période. Nous avons constaté que les délivrances d'AINS diminuent au cours de la grossesse mais subsistent malgré un risque de FCS en début de grossesse et un risque fœtotoxique à partir du 6^{ème} mois. Les délivrances d'antiépileptiques diminuent avec le début de la grossesse mais l'analyse détaillée des médicaments utilisés suggère une utilisation élevée des antiépileptiques les plus à risque chez les femmes en âge de procréer. Finalement, nos résultats montrent aussi des différences notables en fonction du niveau socio-économique des patientes. Les patientes bénéficiaires de la CMU-C se voient délivrer plus de médicaments quelle qu'en soit la famille thérapeutique à l'exception des vitamines qui sont moins délivrées dans ce sous-groupe.

Dans un second axe, nous avons exploré l'utilisation du PS et du DRS en grande dimension pour la détection de signaux chez la femme enceinte à partir de l'exemple de la prématurité. Ces scores ont été utilisés afin de diminuer les effets de la confusion non mesurée sur les relations médicaments-événements indésirables. Nous avons mis en œuvre une procédure de validation par expertise pharmacologique et prise en compte de la

littérature. Parmi les modalités de construction des scores testées au cours de l'étude, nous avons mis en évidence que la méthode d'apprentissage automatique utilisée pour estimer les scores a peu d'impact. L'utilisation d'une présélection basée sur la formule de Bross permet de réduire les temps de calcul, notamment très élevés dans le cas du boosting, sans diminuer la pertinence des scores. L'intégration des scores dans le modèle de régression final était la modalité ayant le plus d'impact sur les résultats de la détection de signaux. L'ajustement s'est avéré être la meilleure méthode d'intégration des scores pour la génération de signaux. Nous avons développé un nouveau critère empirique, le p-RD, qui nous a permis d'éliminer efficacement des signaux « Aberrants » issus d'une détection basée sur un modèle ajusté sur le score seul. L'association du DRS et du p-RD s'est avérée être une méthode fiable en diminuant la confusion notamment en rapport avec le biais d'indication. Les résultats de la revue de littérature et de la détection de signaux de cet axe, ont été mis à disposition comme ressource pour d'autres travaux. En conclusion, cette étude a montré que l'utilisation du DRS et du p-RD était une méthode prometteuse pour la détection de signaux chez la femme enceinte à partir d'une base médico-administrative.

Dans un troisième axe, nous avons étendu l'étude pilote de l'axe II, à un plus grand nombre de pathologies. Nous avons aussi proposé de combiner cette détection avec une annotation automatique à partir d'un requêtage des mots-clés MeSH dans MEDLINE. Nous avons montré que le p-RD était moins efficace pour les cas où le nombre de malades exposés est très faible (≤ 5) avec des signaux moins pertinents que pour les expositions plus fréquentes. Nous avons aussi observé que la qualité de la mesure de l'évènement est essentielle pour l'estimation du DRS limitant son intérêt pour les pathologies mal codées ou des définitions trop larges de pathologies. Enfin la fréquence de l'évènement doit être suffisante pour diminuer le risque de surajustement du score malgré l'utilisation de la validation croisée. Dans les cas où ces conditions sont respectées, le p-RD met en avant, comme dans le cas de la prématurité, des signaux pertinents et élimine les signaux liés à des biais de confusion. Le requêtage automatique des mots-clés MeSH dans MEDLINE ne permet pas de discriminer les études d'évaluation des risques, les études d'évaluation de la sécurité ou les études d'évaluation de l'efficacité d'un médicament. En revanche, en complément de la méthode p-RD il permet une annotation rapide des signaux générés et un retour rapide aux articles correspondants. En conclusion, cette étude a permis d'affiner les

conditions d'utilisation de la méthode de détection de signaux basée sur le p-RD et l'intérêt de la combiner avec un requête automatique de la littérature scientifique.

2 Perspectives

Le premier axe de cette thèse a intéressé l'ANSM car elle a montré que l'échantillon de l'EGB au 1/97^{ème} de la base du SNIIRAM était suffisant pour l'étude des évolutions dans la délivrance de la plupart des médicaments sur la population spécifique des femmes enceintes. Grâce à l'annualité de la mise à disposition des données de l'EGB, l'utilisation d'un script reproductible d'une année sur l'autre est un moyen aisé, fiable et réactif pour connaître année après année les modifications dans les délivrances faites aux femmes enceintes. En outre, nous avons pu illustrer, grâce à la diminution de la délivrance de dompéridone et des médicaments à base de pseudoéphédrine, que l'analyse de l'EGB était également une ressource utile pour l'évaluation de l'efficacité des mesures de prévention en rapport avec la sécurité du médicament faites par l'ANSM. Depuis la réalisation de l'étude, de nouveaux pictogrammes ont été apposés sur les boîtes de médicaments pour réduire les expositions à risque au cours de la grossesse. La reconduction de cette étude sur les données des années qui ont suivi la mise en place de cette mesure permettra d'évaluer son impact sur les expositions à risque.

Des possibilités d'approfondissement de ce travail sont envisageables. Nous avons déjà utilisé la CMU-C afin de montrer que le niveau socio-économique avait une influence sur la délivrance de médicaments au cours de la grossesse. D'autres facteurs potentiellement associés avec les médicaments délivrés aux femmes enceintes peuvent être étudiés grâce aux données de l'EGB. Premièrement, il est possible d'étudier les délivrances en fonction du professionnel en charge du suivi de la grossesse. Depuis plusieurs années, le suivi de la grossesse par les sages-femmes est en plein essor avec un fort développement du secteur libéral et de l'offre de soins. Dans l'EGB, chaque prestation de soins remboursés est rattachée à un professionnel dont la profession est enregistrée. De plus les codes de consultations entre les médecins et les sages-femmes ne sont pas les mêmes dans la nomenclature de l'assurance maladie. Il serait ainsi intéressant d'évaluer l'impact sur les délivrances médicamenteuses du type de professionnel chargé du suivi de la grossesse.

Cependant une telle étude est rendue complexe par le fait que les sages-femmes ne sont censées suivre que les grossesses à bas risque alors que les médecins peuvent suivre tout type de patientes, parmi lesquelles se trouvent des patientes ayant des pathologies chroniques ou des complications obstétricales, nécessitant des types de traitement qui ne sont pas dans le champ de compétence des sages-femmes. Un travail de sélection des patientes à bas risque devra d'abord être entrepris pour rendre les résultats comparables en termes d'expositions à risque. En revanche, pour un travail concentré sur les suppléments recommandés ou la vaccination grippale par exemple qui concernent tout type de suivi, la comparaison serait moins sujette à un biais de sélection des patientes. Deuxièmement, l'EGB intègre des données de localisation pour chaque patiente. On pourrait donc étendre l'analyse à une échelle régionale ou départementale afin de localiser des zones géographiques où les délivrances de médicaments pourraient nécessiter des actions ciblées de prévention. Cependant certaines limites doivent être prises en compte pour la réalisation de ce type d'étude. La représentativité de l'EGB est assurée au niveau national mais plus on réduit l'échelle, plus le risque d'un biais de sélection est possible, demandant une interprétation prudente des résultats. De plus, les données de résidence des patientes peuvent être actualisées avec beaucoup de délai et sont potentiellement imprécises.

La suite de la détection de signaux que nous avons développée et appliquée dans les deuxième et troisième axes sera la confirmation des signaux identifiés par notre approche sur les données du SNDS qui permet de passer d'un échantillon de 50 000 grossesses dans l'EGB à plusieurs millions. Ces études confirmatoires pharmaco-épidémiologiques seront l'occasion d'étudier plus finement les associations identifiées par la détection de signaux au moyen de méthodes statistiques autorisant une modélisation plus fine des effets doses et de la durée d'exposition (370). De plus dans le cas de pathologies s'excluant mutuellement, des modélisations permettront d'estimer les risques pour chaque évènement compétitif dans ce type de cas (371).

La méthodologie de détection de signaux mise en avant au cours de cette thèse nécessite encore un travail d'optimisation. Nous avons mis en évidence des limites dans le requêtage des mots-clés MeSH servant à l'annotation des signaux car il ne se base que sur les associations de termes MeSH attribués aux articles présents sur MEDLINE. Des travaux

récents en pharmacovigilance mettent en avant les méthodes utilisant les TALN (117,352) permettant une synthèse automatisée des articles ou des résumés. L'utilisation des méthodes dites de « deep learning » (372) semble être une piste prometteuse pour maximiser le potentiel de ces méthodes applicables à la littérature scientifique mais également à d'autres sources de données telles que les réseaux sociaux ou les requêtes utilisées dans les moteurs de recherche (111–113,353,354). Concernant les méthodes de détection de signaux, d'autres critères d'optimisation comme la cross-entropie et d'autres méthodes statistiques telles que le « super learner » peuvent être explorés pour améliorer l'estimation du DRS (373,374). Le p-RD est un critère de décision simple et pertinent mais nous avons mis en évidence des situations dans lesquelles il devient instable. Des travaux complémentaires, éventuellement de simulation, sont nécessaires afin de mieux caractériser son cadre d'application.

Une autre perspective est d'étendre cette détection de signal basée sur le p-RD aux pathologies présentes chez le nouveau-né et l'enfant. Cependant, au sein de l'EGB, même si la mère est incluse dans la base, le nouveau-né, lui, n'est pas forcément inclus car la clé de son numéro de sécurité social n'est pas forcément le même que celui de sa mère. Afin de pouvoir relier les consommations de la mère et le suivi de l'enfant, il est donc nécessaire de travailler sur la base complète du SNDS. On peut y réaliser un chaînage entre la mère et l'enfant afin de relier les délivrances médicamenteuses maternelles et le suivi du nouveau-né contenant ses consultations de spécialistes, ses délivrances de médicaments et ses séjours d'hospitalisation. A partir d'un échantillon approprié du SNDS incluant les chaînages mère-enfant, on pourra ainsi y réaliser de la détection de signaux sur la survenue de pathologies graves et sur une durée longue après la naissance.

D'autres sources de données peuvent être chaînées avec le SNDS pour réaliser de la détection de signaux car peu de détails sont disponibles sur les pathologies à part les codes CIM-10 des résumés d'hospitalisations et la prescription de médicaments traceurs aux enfants. Pour étudier les événements précoces possiblement associés aux expositions médicamenteuses pendant la grossesse, il est intéressant d'obtenir plus d'informations cliniques sur le nouveau-né. Une nouvelle ressource qui se généralise dans les hôpitaux est les logiciels de suivi patient utilisés pour la prescription et le suivi médical des patients hospitalisés. Parmi ces logiciels, Logipren, est celui adapté aux services de néonatalogie qui

prennent en charge les nouveau-nés et nourrissons. Ce logiciel permet d'accéder aux données médicales précises des enfants hospitalisés afin d'avoir des évènements plus précis qu'à partir des codes CIM-10 et d'avoir des données cliniques pour la prise en compte de la confusion. Ce type d'études sur bases chaînées permettrait d'étudier plus finement les conséquences d'expositions médicamenteuses sur les enfants hospitalisés inaccessible dans le SNDS.

Pour conclure, la méthode de surveillance et de détection de signaux automatique mise en place à partir de l'EGB chez la femme enceinte au cours de cette thèse semble être un point de départ prometteur pour l'amélioration de la sécurité du médicament au cours de la grossesse.

BIBLIOGRAPHIE

1. Simpson JY. Local Anaesthesia: Notes on Its Artificial Production by Chloroform, &c., in the Lower Animals, and in Man. *Prov Med Surg J.* 1848 Jul 12;12(14):365–71.
2. Johnstone RW. Sir James Young Simpson and chloroform. *Edinb Med J.* 1947 Oct;54(10):534–9.
3. Simpson JY. Anaesthetic and other therapeutic properties of chloroform. *Gesnerus.* 1947;4(3–4):166–75.
4. Simpson D. Simpson and “the discovery of chloroform.” *Scott Med J.* 1990 Oct;35(5):149–53.
5. Chloroform, a New Anæsthetic Agent. *Am J Dent Sci.* 1848 Jan;8(2):193–8.
6. Simpson JY. Remarks on a Case of Sudden Death in Ovariectomy While the Patient was under the Influence of Chloroform. *Br Med J.* 1870 Feb 26;1(478):199–200.
7. Simpson JY. The Alloa Case of Death under Chloroform. *Trans Edinb Obstet Soc.* 1872;2:54.
8. Routledge P. 150 years of pharmacovigilance. *Lancet.* 1998 Apr 18;351(9110):1200–1.
9. Huang L, Sang CN, Desai MS. Beyond Ether and Chloroform—A Major Breakthrough With Halothane. *J Anesth Hist.* 2017 Jul;3(3):87–102.
10. Ormsby LH. The Advantages of Ether as an Anaesthetic: with a Description of a New Inhaler. *Br Med J.* 1877 Apr 14;1(850):451–3.
11. Tyers GFO. Heroin history. *CMAJ.* 2018 05;190(5):E144.
12. Caron J, Rochoy M, Gaboriau L, Gautier S. The history of pharmacovigilance. *Therapie.* 2016 Apr;71(2):129–34.
13. Paine MF. Therapeutic disasters that hastened safety testing of new drugs. *Clin Pharmacol Ther.* 2017 Apr;101(4):430–4.
14. Avorn J. Two centuries of assessing drug risks. *N Engl J Med.* 2012 Jul 19;367(3):193–7.
15. Wax PM. Elixirs, diluents, and the passage of the 1938 Federal Food, Drug and Cosmetic Act. *Ann Intern Med.* 1995 Mar 15;122(6):456–61.
16. Bonah C. [The Stalinox scandal and its regulatory consequences, 1954–1959. Drug safety and therapeutic innovation in France fifty years back]. *Rev Prat.* 2007 Sep 15;57(13):1501–5.
17. Cossa P, Duplay, Arfel-Capdeville, Lafon, Passouant, Minvielle, et al. [Toxic encephalopathy caused by stalinox; anatomoclinical & EEG aspects]. *Acta Neurol Psychiatr Belg.* 1959 Mar;59(3):281–303.
18. Letort J. [The Stalinox affair]. *Rev Pathol Gen Physiol Clin.* 1958;58(701):1379–84.
19. Ito T, Ando H, Handa H. Teratogenic effects of thalidomide: molecular mechanisms. *Cell Mol Life Sci.* 2011 May;68(9):1569–79.
20. McBride WG. Thalidomide and congenital abnormalities. *The Lancet.* 1961 Dec;278(7216):1358.
21. Lenz W, Pfeiffer RA, Kosenow W, Hayman DJ. Thalidomide and congenital abnormalities. *The Lancet.* 1962 Jan;279(7219):45–6.
22. Lenz W, Knapp K. Thalidomide embryopathy. *Arch Environ Health.* 1962 Aug;5:100–5.
23. Lenz W. A short history of thalidomide embryopathy. *Teratology.* 1988 Sep;38(3):203–15.
24. Dodds EC, Goldberg L, Lawson W, Robinson R. OEstrogenic Activity of Certain Synthetic Compounds. *Nature.* 1938 Feb;141(3562):247–8.
25. Fénelon P, Brucker-Davis F, Chevalier N. The history of Distilbène® (Diethylstilbestrol) told to grandchildren—the transgenerational effect. *Ann Endocrinol (Paris).* 2015 Jul;76(3):253–9.
26. Dieckmann WJ, Davis ME, Rynkiewicz LM, Pottinger RE. Does the administration of diethylstilbestrol during pregnancy have therapeutic value? *Am J Obstet Gynecol.* 1953 Nov;66(5):1062–81.
27. Watkins O. Diethylstilbestrol in the prevention and treatment of complications of pregnancy. *American Journal of Obstetrics & Gynecology.* 1948 Nov 1;56(5):821–34.
28. Ferguson JH. Effect of stilbestrol on pregnancy compared to the effect of a placebo. *American Journal of Obstetrics & Gynecology.* 1953 Mar 1;65(3):592–601.
29. Herbst AL, Scully RE. Adenocarcinoma of the vagina in adolescence. A report of 7 cases including 6 clear-cell carcinomas (so-called mesonephromas). *Cancer.* 1970;25(4):745–57.
30. Kaufman RH, Adam E, Binder GL, Gerthoffer E. Upper genital tract changes and pregnancy outcome in offspring exposed in utero to diethylstilbestrol. *Am J Obstet Gynecol.* 1980 Jun 1;137(3):299–308.
31. Veurink M, Koster M, Berg LTW de J den. The history of DES, lessons to be learned. *Pharm World Sci.* 2005 Jun;27(3):139–43.
32. Palmer JR, Herbst AL, Noller KL, Boggs DA, Troisi R, Titus-Ernstoff L, et al. Urogenital abnormalities in men exposed to diethylstilbestrol in utero: a cohort study. *Environ Health.* 2009 Aug 18;8:37.

33. Klip H, Verloop J, van Gool JD, Koster META, Burger CW, van Leeuwen FE, et al. Hypospadias in sons of women exposed to diethylstilbestrol in utero: a cohort study. *Lancet*. 2002 Mar 30;359(9312):1102–7.
34. Kalfa N, Paris F, Soyer-Gobillard M-O, Daures J-P, Sultan C. Prevalence of hypospadias in grandsons of women exposed to diethylstilbestrol during pregnancy: a multigenerational national cohort study. *Fertil Steril*. 2011 Jun 30;95(8):2574–7.
35. Titus-Ernstoff L, Troisi R, Hatch EE, Palmer JR, Hyer M, Kaufman R, et al. Birth defects in the sons and daughters of women who were exposed in utero to diethylstilbestrol (DES). *Int J Androl*. 2010 Apr;33(2):377–84.
36. Li S, Washburn KA, Moore R, Uno T, Teng C, Newbold RR, et al. Developmental exposure to diethylstilbestrol elicits demethylation of estrogen-responsive lactoferrin gene in mouse uterus. *Cancer Res*. 1997 Oct 1;57(19):4356–9.
37. Anway MD, Cupp AS, Uzumcu M, Skinner MK. Epigenetic transgenerational actions of endocrine disruptors and male fertility. *Science*. 2005 Jun 3;308(5727):1466–9.
38. Meunier H, Carraz G, Neunier Y, Eymard P, Aimard M. [Pharmacodynamic properties of N-dipropylacetic acid]. *Therapie*. 1963 Apr;18:435–8.
39. Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M, Appleton R, Baker GA, Chadwick DW, et al. The SANAD study of effectiveness of valproate, lamotrigine, or topiramate for generalised and unclassifiable epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet*. 2007 Mar 24;369(9566):1016–26.
40. French JA. First-choice drug for newly diagnosed epilepsy. *Lancet*. 2007 Mar 24;369(9566):970–1.
41. Chadwick D, Marson T. Choosing a first drug treatment for epilepsy after SANAD: randomized controlled trials, systematic reviews, guidelines and treating patients. *Epilepsia*. 2007 Jul;48(7):1259–63.
42. Smith LA, Cornelius VR, Azorin JM, Perugi G, Vieta E, Young AH, et al. Valproate for the treatment of acute bipolar depression: systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*. 2010 Apr;122(1–2):1–9.
43. Brown NA, Kao J, Fabro S. Teratogenic potential of valproic acid. *Lancet*. 1980 Mar 22;1(8169):660–1.
44. Clay SA, McVie R, Chen H. Possible teratogenic effect of valproic acid. *J Pediatr*. 1981 Nov;99(5):828.
45. Koch S, Jäger-Roman E, Rating D, Helge H. Possible teratogenic effect of valproate during pregnancy. *J Pediatr*. 1983 Dec;103(6):1007–8.
46. Robert E, Robert JM, Lapras C. [Is valproic acid teratogenic?]. *Rev Neurol (Paris)*. 1983;139(6–7):445–7.
47. Bertollini R, Mastroiacovo P, Segni G. Maternal epilepsy and birth defects: a case-control study in the Italian Multicentric Registry of Birth Defects (IPIMC). *Eur J Epidemiol*. 1985 Mar;1(1):67–72.
48. Paulson GW, Paulson RB. Teratogenic effects of anticonvulsants. *Arch Neurol*. 1981 Mar;38(3):140–3.
49. Samrén EB, van Duijn CM, Koch S, Hiilesmaa VK, Klepel H, Bardy AH, et al. Maternal use of antiepileptic drugs and the risk of major congenital malformations: a joint European prospective study of human teratogenesis associated with maternal epilepsy. *Epilepsia*. 1997 Sep;38(9):981–90.
50. Samrén EB, van Duijn CM, Christiaens GC, Hofman A, Lindhout D. Antiepileptic drug regimens and major congenital abnormalities in the offspring. *Ann Neurol*. 1999 Nov;46(5):739–46.
51. Arpino C, Brescianini S, Robert E, Castilla EE, Cocchi G, Cornel MC, et al. Teratogenic effects of antiepileptic drugs: use of an International Database on Malformations and Drug Exposure (MADRE). *Epilepsia*. 2000 Nov;41(11):1436–43.
52. Morris JK, Garne E, Loane M, Addor M-C, Barisic I, Bianchi F, et al. Prevalence of valproate syndrome in Europe from 2005 to 2014: A registry based multi-centre study. *Eur J Med Genet*. 2018 Sep;61(9):479–82.
53. Hollander E, Dolgoff-Kaspar R, Cartwright C, Rawitt R, Novotny S. An open trial of divalproex sodium in autism spectrum disorders. *J Clin Psychiatry*. 2001 Jul;62(7):530–4.
54. Ingram JL, Peckham SM, Tisdale B, Rodier PM. Prenatal exposure of rats to valproic acid reproduces the cerebellar anomalies associated with autism. *Neurotoxicol Teratol*. 2000 Jun;22(3):319–24.
55. Williams PG, Hersh JH. A male with fetal valproate syndrome and autism. *Dev Med Child Neurol*. 1997 Sep;39(9):632–4.
56. Williams G, King J, Cunningham M, Stephan M, Kerr B, Hersh JH. Fetal valproate syndrome and autism: additional evidence of an association. *Dev Med Child Neurol*. 2001 Mar;43(3):202–6.
57. Christensen J, Grønberg TK, Sørensen MJ, Schendel D, Parner ET, Pedersen LH, et al. Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. *JAMA*. 2013 Apr 24;309(16):1696–703.
58. Harden CL. In utero valproate exposure and autism: long suspected, finally proven. *Epilepsy Curr*. 2013 Nov;13(6):282–4.
59. Chomiak T, Turner N, Hu B. What We Have Learned about Autism Spectrum Disorder from Valproic Acid. *Patholog Res Int*. 2013;2013:712758.

60. Bech LF, Polcwiartek C, Kragholm K, Andersen MP, Rohde C, Torp-Pedersen C, et al. In utero exposure to antiepileptic drugs is associated with learning disabilities among offspring. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018 Dec;89(12):1324–31.
61. Meador KJ, Baker GA, Browning N, Clayton-Smith J, Combs-Cantrell DT, Cohen M, et al. Cognitive function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs. *N Engl J Med*. 2009 Apr 16;360(16):1597–605.
62. Meador KJ, Baker GA, Browning N, Cohen MJ, Bromley RL, Clayton-Smith J, et al. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. *Lancet Neurol*. 2013 Mar;12(3):244–52.
63. Dean J, Hailey H, Moore S, Lloyd D, Turnpenny P, Little J. Long term health and neurodevelopment in children exposed to antiepileptic drugs before birth. *J Med Genet*. 2002 Apr;39(4):251–9.
64. Bromley RL, Mawer G, Love J, Kelly J, Purdy L, McEwan L, et al. Early cognitive development in children born to women with epilepsy: a prospective report. *Epilepsia*. 2010 Oct;51(10):2058–65.
65. ANSM, CNAM. Exposition à l'acide valproïque et ses dérivés au cours de la grossesse en France de 2007 à 2014 : une étude observationnelle sur les données du SNIIRAM. 2016.
66. ANSM. Exposition in utero à l'acide valproïque et aux autres traitements de l'épilepsie et des troubles bipolaires et risque de malformations congénitales majeures (MCM) en France. 2017.
67. Lupattelli A, Spigset O, Twigg MJ, Zagorodnikova K, Mårdby AC, Moretti ME, et al. Medication use in pregnancy: a cross-sectional, multinational web-based study. *BMJ Open*. 2014 Feb 17;4(2):e004365.
68. Pariente G, Leibson T, Carls A, Adams-Webber T, Ito S, Koren G. Pregnancy-Associated Changes in Pharmacokinetics: A Systematic Review. *PLoS Med*. 2016 Nov;13(11):e1002160.
69. Feghali M, Venkataramanan R, Caritis S. Pharmacokinetics of drugs in pregnancy. *Semin Perinatol*. 2015 Nov;39(7):512–9.
70. CRAT - Centre de référence sur les agents tératogènes chez la femme enceinte [Internet]. [cited 2017 Mar 22]. Available from: <http://www.lecrat.fr/>
71. Selevan SG, Kimmel CA, Mendola P. Identifying Critical Windows of Exposure for Children's Health. *Environmental Health Perspectives*. 2000 Jun;108:451.
72. Kaufman MH. The embryology of conjoined twins. *Childs Nerv Syst*. 2004 Aug;20(8–9):508–25.
73. O'Rahilly R, Müller F. The development of the neural crest in the human. *J Anat*. 2007 Sep;211(3):335–51.
74. Kelly RG, Buckingham ME, Moorman AF. Heart fields and cardiac morphogenesis. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2014 Oct 1;4(10).
75. O'Rahilly R, Müller F. *Human embryology & teratology*. 3rd ed. New York: Wiley-Liss; 2001. 505 p.
76. Mitchell LE, Adzick NS, Melchionne J, Pasquariello PS, Sutton LN, Whitehead AS. Spina bifida. *Lancet*. 2004 Nov 20;364(9448):1885–95.
77. Moore KL, Persaud TVN, Torchia MG. *The developing human: clinically oriented embryology*. 9th ed. Philadelphia, PA: Saunders/Elsevier; 2013. 540 p.
78. Vargesson N. Thalidomide-induced teratogenesis: history and mechanisms. *Birth Defects Res C Embryo Today*. 2015 Jun;105(2):140–56.
79. Malbezit M, Carton L, Adenot I, Piette F, Perault-Pochat M-C. Sécurité des médicaments et surveillance au quotidien : l'affaire de tous. 2013 May 29;
80. Pageot C, Bezin J, Smith A, Arnaud M, Salvo F, Haramburu F, et al. Impact of Medicine Withdrawal on Reporting of Adverse Events Involving Therapeutic Alternatives: A Study from the French Spontaneous Reporting Database. *Drug Saf*. 2017;40(11):1099–107.
81. Chebane L, Bagheri H, Hillaire-Buys D, Géniaux H, Yahoui N, Laroche M-L, et al. [Drug-induced pancreatitis. A review of French spontaneous reports]. *Rev Med Interne*. 2015 Sep;36(9):573–8.
82. Géniaux H, Assaf D, Miremont-Salamé G, Raspaud B, Gouverneur A, Robinson P, et al. Performance of the standardised MedDRA® queries for case retrieval in the French spontaneous reporting database. *Drug Saf*. 2014 Jul;37(7):537–42.
83. Labat V, Arnaud M, Miremont-Salamé G, Salvo F, Bégaud B, Pariente A. Risk of Myopathy Associated With DPP-4 Inhibitors in Combination With Statins: A Disproportionality Analysis Using Data From the WHO and French Spontaneous Reporting Databases. *Diabetes Care*. 2017;40(3):e27–9.
84. Faye E, Bondon-Guitton E, Olivier-Abbal P, Montastruc J-L, French Network of Regional Pharmacovigilance Centers. Spontaneous reporting of serious cutaneous reactions with protein kinase inhibitors. *Eur J Clin Pharmacol*. 2013 Oct;69(10):1819–26.

85. Dias P, Penedones A, Alves C, Ribeiro CF, Marques FB. The Role of Disproportionality Analysis of Pharmacovigilance Databases in Safety Regulatory Actions: a Systematic Review. *Curr Drug Saf.* 2015;10(3):234–50.
86. Evans SJ, Waller PC, Davis S. Use of proportional reporting ratios (PRRs) for signal generation from spontaneous adverse drug reaction reports. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2001 Nov;10(6):483–6.
87. Berlin C, Blanch C, Lewis DJ, Maladorno DD, Michel C, Petrin M, et al. Are all quantitative postmarketing signal detection methods equal? Performance characteristics of logistic regression and Multi-item Gamma Poisson Shrinker. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2012 Jun;21(6):622–30.
88. Bate A. Bayesian confidence propagation neural network. *Drug Saf.* 2007;30(7):623–5.
89. Maignen F, Hauben M, Hung E, Holle LV, Dogne J-M. A conceptual approach to the masking effect of measures of disproportionality. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2014 Feb;23(2):208–17.
90. Maignen F, Hauben M, Hung E, Van Holle L, Dogne J-M. Assessing the extent and impact of the masking effect of disproportionality analyses on two spontaneous reporting systems databases. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2014 Feb;23(2):195–207.
91. Ahmed I, Pariente A, Tubert-Bitter P. Class-imbalanced subsampling lasso algorithm for discovering adverse drug reactions. *Stat Methods Med Res.* 2018 Mar;27(3):785–97.
92. Harpaz R, DuMouchel W, LePendu P, Bauer-Mehren A, Ryan P, Shah NH. Performance of pharmacovigilance signal-detection algorithms for the FDA adverse event reporting system. *Clin Pharmacol Ther.* 2013 Jun;93(6):539–46.
93. Caster O, Norén GN, Madigan D, Bate A. Large-scale regression-based pattern discovery: The example of screening the WHO global drug safety database. *Statistical Analysis and Data Mining: The ASA Data Science Journal.* 2010;3(4):197–208.
94. Marbac M, Tubert-Bitter P, Sedki M. Bayesian model selection in logistic regression for the detection of adverse drug reactions. *Biom J.* 2016 Nov;58(6):1376–89.
95. Vial T. French pharmacovigilance: Missions, organization and perspectives. *Therapie.* 2016 Apr;71(2):143–50.
96. Postigo R, Brosch S, Slattery J, van Haren A, Dogné J-M, Kurz X, et al. EudraVigilance Medicines Safety Database: Publicly Accessible Data for Research and Public Health Protection. *Drug Saf.* 2018 Jul;41(7):665–75.
97. Star K, Sandberg L, Bergvall T, Choonara I, Caduff-Janosa P, Edwards IR. Paediatric safety signals identified in VigiBase: Methods and results from Uppsala Monitoring Centre. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2019;28(5):680–9.
98. Wisniewski AFZ, Bate A, Bousquet C, Brueckner A, Candore G, Juhlin K, et al. Good Signal Detection Practices: Evidence from IMI PROTECT. *Drug Saf.* 2016;39(6):469–90.
99. Kant A, de Vries L, Rolfes L. Surveillance of Drug Safety During Pregnancy: Insight in Current International Activities, Future Intentions and Need for Support of National Pharmacovigilance Centres. *Drug Saf.* 2019 Jan;42(1):35–43.
100. Gupta R, Malhotra A, Malhotra P. A study on determinants of underreporting of adverse drug reactions among resident doctors. *International Journal of Research in Medical Sciences.* 2018 Jan 24;6(2):623.
101. Bégaud B, Chaslerie A, Haramburu F. [Organization and results of drug vigilance in France]. *Rev Epidemiol Sante Publique.* 1994;42(5):416–23.
102. Jacquot J, Gony M, Baudrin D, Chastel X, Montastruc J-L, Bagheri H. Peut-on améliorer la notification des effets indésirables dans les établissements hospitaliers? Bilan de 5 ans d'activité du réseau PharmacoMIP. *Therapies.* 2012 May;67(3):231–6.
103. Avong YK, Jatau B, Gurumnaan R, Danat N, Okuma J, Usman I, et al. Addressing the under-reporting of adverse drug reactions in public health programs controlling HIV/AIDS, Tuberculosis and Malaria: A prospective cohort study. Figueras A, editor. *PLOS ONE.* 2018 Aug 22;13(8):e0200810.
104. Hazell L, Shakir SAW. Under-reporting of adverse drug reactions : a systematic review. *Drug Saf.* 2006;29(5):385–96.
105. Tandon VR, Mahajan V, Khajuria V, Gillani Z. Under-reporting of adverse drug reactions: a challenge for pharmacovigilance in India. *Indian J Pharmacol.* 2015 Feb;47(1):65–71.
106. Marques J, Ribeiro-Vaz I, Pereira AC, Polónia J. A survey of spontaneous reporting of adverse drug reactions in 10 years of activity in a pharmacovigilance centre in Portugal. *Int J Pharm Pract.* 2014 Aug;22(4):275–82.
107. Pedrós C, Vallano A, Cereza G, Mendoza-Aran G, Agustí A, Aguilera C, et al. An intervention to improve spontaneous adverse drug reaction reporting by hospital physicians: a time series analysis in Spain. *Drug Saf.* 2009;32(1):77–83.

108. Gony M, Badie K, Sommet A, Jacquot J, Baudrin D, Gauthier P, et al. Improving adverse drug reaction reporting in hospitals: results of the French Pharmacovigilance in Midi-Pyrénées region (PharmacoMIP) network 2-year pilot study. *Drug Saf.* 2010 May 1;33(5):409–16.
109. Feely J, Moriarty S, O'Connor P. Stimulating reporting of adverse drug reactions by using a fee. *BMJ.* 1990 Jan 6;300(6716):22–3.
110. Abadie D, Chebane L, Bert M, Durrieu G, Montastruc J-L. Online Reporting of Adverse Drug Reactions: A Study from a French Regional Pharmacovigilance Center. *Therapies.* 2014 Sep;69(5):395–400.
111. Caster O, Dietrich J, Kürzinger M-L, Lerch M, Maskell S, Norén GN, et al. Assessment of the Utility of Social Media for Broad-Ranging Statistical Signal Detection in Pharmacovigilance: Results from the WEB-RADR Project. *Drug Saf.* 2018;41(12):1355–69.
112. Convertino I, Ferraro S, Blandizzi C, Tuccori M. The usefulness of listening social media for pharmacovigilance purposes: a systematic review. *Expert Opin Drug Saf.* 2018 Nov;17(11):1081–93.
113. Rees S, Mian S, Grabowski N. Using social media in safety signal management: is it reliable? *Ther Adv Drug Saf.* 2018 Oct;9(10):591–9.
114. Pierce CE, Bouri K, Pamer C, Proestel S, Rodriguez HW, Van Le H, et al. Evaluation of Facebook and Twitter Monitoring to Detect Safety Signals for Medical Products: An Analysis of Recent FDA Safety Alerts. *Drug Saf.* 2017;40(4):317–31.
115. Karapetianz P, Audeh B, Lillo-Le Louët A, Bousquet C. Signal Detection for Baclofen in Web Forums: A Preliminary Study. *Stud Health Technol Inform.* 2018;247:421–5.
116. Kürzinger M-L, Schück S, Texier N, Abdellaoui R, Faviez C, Pouget J, et al. Web-Based Signal Detection Using Medical Forums Data in France: Comparative Analysis. *J Med Internet Res.* 2018 20;20(11):e10466.
117. Nikfarjam A, Ransohoff JD, Callahan A, Jones E, Loew B, Kwong BY, et al. Early Detection of Adverse Drug Reactions in Social Health Networks: A Natural Language Processing Pipeline for Signal Detection. *JMIR Public Health Surveill.* 2019 Jun 3;5(2):e11264.
118. Andrade SE, Gurwitz JH, Davis RL, Chan KA, Finkelstein JA, Fortman K, et al. Prescription drug use in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2004 Aug;191(2):398–407.
119. Huybrechts KF, Bateman BT, Hernández-Díaz S. Use of real-world evidence from healthcare utilization data to evaluate drug safety during pregnancy. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety.* 2019;28(7):906–22.
120. Goldberg M, Carton M, Doussin A, Fagot-Campagna A, Heyndrickx E, Lemaitre M, et al. [The REDSIAM network]. *Rev Epidemiol Sante Publique.* 2017 Oct;65 Suppl 4:S144–8.
121. Bousquet P-J, Caillet P, Coeuret-Pellicer M, Goulard H, Kudjawa YC, Le Bihan C, et al. [Using cancer case identification algorithms in medico-administrative databases: Literature review and first results from the REDSIAM Tumors group based on breast, colon, and lung cancer]. *Rev Epidemiol Sante Publique.* 2017 Oct;65 Suppl 4:S236–42.
122. Quantin C, Collin C, Frérot M, Besson J, Cottenet J, Corneloup M, et al. [Study of algorithms to identify schizophrenia in the SNIIRAM database conducted by the REDSIAM network]. *Rev Epidemiol Sante Publique.* 2017 Oct;65 Suppl 4:S226–35.
123. Caillet P, Oberlin P, Monnet E, Guillon-Grammatico L, Métral P, Belhassen M, et al. [Algorithms for the identification of hospital stays due to osteoporotic femoral neck fractures in European medical administrative databases using ICD-10 codes: A non-systematic review of the literature]. *Rev Epidemiol Sante Publique.* 2017 Oct;65 Suppl 4:S198–208.
124. Tuppin P, Rudant J, Constantinou P, Gastaldi-Ménager C, Rachas A, de Roquefeuil L, et al. Value of a national administrative database to guide public decisions: From the système national d'information interrégimes de l'Assurance Maladie (SNIIRAM) to the système national des données de santé (SNDS) in France. *Rev Epidemiol Sante Publique.* 2017 Oct;65 Suppl 4:S149–67.
125. Scailteux L-M, Droitcourt C, Balusson F, Nowak E, Kerbrat S, Dupuy A, et al. French administrative health care database (SNDS): The value of its enrichment. *Therapie.* 2019 Apr;74(2):215–23.
126. Tuppin P, de Roquefeuil L, Weill A, Ricordeau P, Merlière Y. French national health insurance information system and the permanent beneficiaries sample. *Rev Epidemiol Sante Publique.* 2010 Aug;58(4):286–90.
127. Boudemaghe T, Belhadj I. Data Resource Profile: The French National Uniform Hospital Discharge Data Set Database (PMSI). *Int J Epidemiol.* 2017 01;46(2):392–392d.
128. Osmont M-N, Cuggia M, Polard E, Riou C, Balusson F, Oger E. [Use of the PMSI for the detection of adverse drug reactions]. *Therapie.* 2013 Aug;68(4):285–95.
129. Richaud-Eyraud E, Rondet C, Rey G. [Transmission of death certificates to CepiDc-Inserm related to suspicious deaths, in France, since 2000]. *Rev Epidemiol Sante Publique.* 2018 Mar;66(2):125–33.

130. Rey G, Bounebaché K, Rondet C. Causes of deaths data, linkages and big data perspectives. *J Forensic Leg Med.* 2018 Jul;57:37–40.
131. Rey G. [Death certificate data in France: Production process and main types of analyses]. *Rev Med Interne.* 2016 Oct;37(10):685–93.
132. 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 Aug;26(8):954–62.
133. Moulis G, Lapeyre-Mestre M, Palmaro A, Pugnet G, Montastruc J-L, Sailler L. French health insurance databases: What interest for medical research? *Rev Med Interne.* 2015 Jun;36(6):411–7.
134. De Roquefeuil L, Studer A, Neumann A, Merlière Y. L'échantillon généraliste de bénéficiaires : représentativité, portée et limites. *Pratiques et Organisation des Soins.* 2009;40(3):213.
135. Hussein KW, Mohd. Sani NF, Mahmud R, Abdullah MohdT. Enhance Luhn Algorithm for Validation of Credit Cards Numbers. *International Journal of Computer Science and Mobile Computing.* 2013;2(7):262–72.
136. Montastruc J-L, Benevent J, Montastruc F, Bagheri H, Despas F, Lapeyre-Mestre M, et al. What is pharmacoepidemiology? Definition, methods, interest and clinical applications. *Thérapie.* 2019 Apr;74(2):169–74.
137. Lao KSJ, Chui CSL, Man KKC, Lau WCY, Chan EW, Wong ICK. Medication safety research by observational study design. *Int J Clin Pharm.* 2016 Jun;38(3):676–84.
138. Suissa S. Statistical methods in pharmacoepidemiology: advances and challenges. *Stat Methods Med Res.* 2009 Feb;18(1):3–6.
139. Tygstrup N. Clinical epidemiology. The architecture of clinical research. *Controlled Clinical Trials.* 1987 Dec;8(4):404–5.
140. Faillie J-L. Indication bias or protopathic bias? *Br J Clin Pharmacol.* 2015 Oct;80(4):779–80.
141. Csizmadi I, Collet J-P. Bias and Confounding in Pharmacoepidemiology. In: Strom BL, Kimmel SE, editors. *Textbook of Pharmacoepidemiology.* West Sussex, England: John Wiley & Sons, Ltd.; 2013. p. 261–75.
142. Ray GT, Lewis N, Klein NP, Daley MF, Lipsitch M, Fireman B. Depletion of Susceptibles Bias in Analyses of Intra-season Waning of Influenza Vaccine Effectiveness. *Clin Infect Dis.* 2019 Jul 28;
143. Renoux C, Dell'Aniello S, Brenner B, Suissa S. Bias from depletion of susceptibles: the example of hormone replacement therapy and the risk of venous thromboembolism. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2017 May;26(5):554–60.
144. Stovitz SD, Banack HR, Kaufman JS. "Depletion of the susceptibles" taught through a story, a table and basic arithmetic. *BMJ Evid Based Med.* 2018;23(5):199.
145. Tournier M, Moride Y, Lesk M, Ducruet T, Rochon S. The depletion of susceptibles effect in the assessment of burden-of-illness: the example of age-related macular degeneration in the community-dwelling elderly population of Quebec. *Can J Clin Pharmacol.* 2008;15(1):e22-35.
146. Daniel S, Koren G, Lunefeld E, Levy A. Immortal time bias in drug safety cohort studies: spontaneous abortion following nonsteroidal antiinflammatory drug exposure. *Am J Obstet Gynecol.* 2015 Mar;212(3):307.e1-6.
147. Faillie J-L, Suissa S. [Immortal time bias in pharmacoepidemiological studies: definition, solutions and examples]. *Thérapie.* 2015 Jun;70(3):259–63.
148. Fletcher SA, Gild P, Trinh Q-D. Immortal-time bias: a crucial yet overlooked confounder in urological research. *BJU Int.* 2017;120(4):455.
149. Gleiss A, Oberbauer R, Heinze G. An unjustified benefit: immortal time bias in the analysis of time-dependent events. *Transpl Int.* 2018;31(2):125–30.
150. Hernán MA, Sauer BC, Hernández-Díaz S, Platt R, Shrier I. Specifying a target trial prevents immortal time bias and other self-inflicted injuries in observational analyses. *J Clin Epidemiol.* 2016;79:70–5.
151. Jones M, Fowler R. Immortal time bias in observational studies of time-to-event outcomes. *J Crit Care.* 2016;36:195–9.
152. Lévesque LE, Hanley JA, Kezouh A, Suissa S. Problem of immortal time bias in cohort studies: example using statins for preventing progression of diabetes. *BMJ.* 2010 Mar 12;340:b5087.
153. Matok I, Azoulay L, Yin H, Suissa S. Immortal time bias in observational studies of drug effects in pregnancy. *Birth Defects Res Part A Clin Mol Teratol.* 2014 Sep;100(9):658–62.
154. Obel N. Immortal time bias. *AIDS.* 2015 Apr 24;29(7):859–60.
155. Suissa S. Immortal time bias in pharmaco-epidemiology. *Am J Epidemiol.* 2008 Feb 15;167(4):492–9.
156. Suissa S. Immortal time bias in observational studies of drug effects. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2007 Mar;16(3):241–9.

157. Targownik LE, Suissa S. Understanding and Avoiding Immortal-Time Bias in Gastrointestinal Observational Research. *Am J Gastroenterol*. 2015 Dec;110(12):1647–50.
158. Palmaro A, Boucherie Q, Dupouy J, Micallef J, Lapeyre-Mestre M. Immeasurable time bias due to hospitalization in medico-administrative databases: which impact for pharmacoepidemiological studies? *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2017 May;26(5):544–53.
159. Sarayani A, Winterstein AG. Immeasurable Time Bias In Exposure to Ivacaftor. *Health Aff (Millwood)*. 2019 Feb;38(2):328.
160. Suissa S. Immeasurable time bias in observational studies of drug effects on mortality. *Am J Epidemiol*. 2008 Aug 1;168(3):329–35.
161. Fewell Z, Davey Smith G, Sterne JAC. The Impact of Residual and Unmeasured Confounding in Epidemiologic Studies: A Simulation Study. *American Journal of Epidemiology*. 2007 Jun 24;166(6):646–55.
162. Uddin MdJ, Groenwold RHH, Ali MS, de Boer A, Roes KCB, Chowdhury MAB, et al. Methods to control for unmeasured confounding in pharmacoepidemiology: an overview. *International Journal of Clinical Pharmacy*. 2016 Apr 18.
163. Suissa S. Statistical methods in pharmacoepidemiology. Principles in managing error. *Drug Saf*. 1991 Oct;6(5):381–9.
164. Choi N-K, Chang Y, Choi YK, Hahn S, Park B-J. Signal detection of rosuvastatin compared to other statins: data-mining study using national health insurance claims database. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2010 Mar;19(3):238–46.
165. Choi N-K, Chang Y, Kim J-Y, Choi Y-K, Park B-J. Comparison and validation of data-mining indices for signal detection: using the Korean national health insurance claims database. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2011 Dec;20(12):1278–86.
166. Zorych I, Madigan D, Ryan P, Bate A. Disproportionality methods for pharmacovigilance in longitudinal observational databases. *Stat Methods Med Res*. 2013 Feb;22(1):39–56.
167. Schuemie MJ. Methods for drug safety signal detection in longitudinal observational databases: LGPS and LEOPARD. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2011 Mar;20(3):292–9.
168. Schuemie MJ, Coloma PM, Straatman H, Herings RMC, Trifirò G, Matthews JN, et al. Using electronic health care records for drug safety signal detection: a comparative evaluation of statistical methods. *Med Care*. 2012 Oct;50(10):890–7.
169. Ryan PB, Stang PE, Overhage JM, Suchard MA, Hartzema AG, DuMouchel W, et al. A Comparison of the Empirical Performance of Methods for a Risk Identification System. *Drug Safety*. 2013 Oct;36(S1):143–58.
170. Ryan PB, Madigan D, Stang PE, Overhage JM, Racoosin JA, Hartzema AG. Empirical assessment of methods for risk identification in healthcare data: results from the experiments of the Observational Medical Outcomes Partnership. *Stat Med*. 2012 Dec 30;31(30):4401–15.
171. Suling M, Pigeot I. Signal detection and monitoring based on longitudinal healthcare data. *Pharmaceutics*. 2012 Dec 13;4(4):607–40.
172. Whitaker HJ, Hocine MN, Farrington CP. The methodology of self-controlled case series studies. *Stat Methods Med Res*. 2009 Feb;18(1):7–26.
173. Schneeweiss S, Rassen JA, Glynn RJ, Avorn J, Mogun H, Brookhart MA. High-dimensional propensity score adjustment in studies of treatment effects using health care claims data. *Epidemiology*. 2009 Jul;20(4):512–22.
174. Suchard MA, Zorych I, Simpson SE, Schuemie MJ, Ryan PB, Madigan D. Empirical performance of the self-controlled case series design: lessons for developing a risk identification and analysis system. *Drug Saf*. 2013 Oct;36 Suppl 1:S83–93.
175. ANSM. L'évolution des consommations d'antibiotiques en France entre 2000 et 2013. 2014.
176. ANSM. État des lieux de la consommation des benzodiazépines en France. 2017.
177. DRESS. Du marché du médicament à sa consommation au sens comptable. 2018.
178. Beyens M-N, Guy C, Ratrema M, Ollagnier M. Prescription of drugs to pregnant women in France: the HIMAGE study. *Therapie*. 2003 Dec;58(6):505–11.
179. Hurault-Delarue C, Lacroix I, Vidal S, Montastruc J-L, Damase-Michel C. [Drugs in pregnancy: study in the EFEMERIS database (2004 to 2008)]. *Gynecol Obstet Fertil*. 2011 Oct;39(10):554–8.
180. Milman N, Paszkowski T, Cetin I, Castelo-Branco C. Supplementation during pregnancy: beliefs and science. *Gynecol Endocrinol*. 2016 Mar 9;1–8.
181. CNGOF. Supplémentations au cours de la grossesse. Recommandations pour la pratique clinique. 1997.

182. Martinussen MP, Bracken MB, Triche EW, Jacobsen GW, Risnes KR. Folic acid supplementation in early pregnancy and the risk of preeclampsia, small for gestational age offspring and preterm delivery. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2015 Dec;195:94–9.
183. Paul C. Folic acid in pregnancy. *BJOG.* 2016 Feb;123(3):392.
184. Hodgetts VA, Morris RK, Francis A, Gardosi J, Ismail KM. Effectiveness of folic acid supplementation in pregnancy on reducing the risk of small-for-gestational age neonates: a population study, systematic review and meta-analysis. *BJOG.* 2015 Mar;122(4):478–90.
185. Krikke G, Grooten I, Vrijkotte T, van Eijsden M, Roseboom T, Painter R. Vitamin B₁₂ and folate status in early pregnancy and cardiometabolic risk factors in the offspring at age 5–6 years: findings from the ABCD multi-ethnic birth cohort. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology.* 2016 Feb;123(3):384–92.
186. Zhang Q, Wu H, Zou M, Li L, Li Q, Sun C, et al. Folic acid improves abnormal behavior via mitigation of oxidative stress, inflammation, and ferroptosis in the BTBR T+ tf/J mouse model of autism. *J Nutr Biochem.* 2019 Jun 18;71:98–109.
187. Li M, Francis E, Hinkle SN, Ajarapu AS, Zhang C. Preconception and Prenatal Nutrition and Neurodevelopmental Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients.* 2019 Jul 17;11(7).
188. Saccone G, Berghella V. Folic acid supplementation in pregnancy to prevent preterm birth: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2016 Apr;199:76–81.
189. Zhang Q, Wang Y, Xin X, Zhang Y, Liu D, Peng Z, et al. Effect of folic acid supplementation on preterm delivery and small for gestational age births: A systematic review and meta-analysis. *Reprod Toxicol.* 2017;67:35–41.
190. Madelenat P, Bastian H, Menn S. [Winter supplementation in the 3rd trimester of pregnancy by a dose of 80,000 IU of vitamin D]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 2001 Dec;30(8):761–7.
191. Palacios C, Kostiuik LK, Peña-Rosas JP. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019 26;7:CD008873.
192. Salle BL, Delvin EE, Lapillonne A, Bishop NJ, Glorieux FH. Perinatal metabolism of vitamin D. *Am J Clin Nutr.* 2000 May 1;71(5):1317S–1324S.
193. Louik C, Kerr S, Van Bennekom CM, Chambers C, Jones KL, Schatz M, et al. Safety of the 2011–12, 2012–13, and 2013–14 seasonal influenza vaccines in pregnancy: Preterm delivery and specific malformations, a study from the case-control arm of VAMPSS. *Vaccine.* 2016 Aug;34(37):4450–9.
194. Munoz FM. Safety of influenza vaccines in pregnant women. *Am J Obstet Gynecol.* 2012 Sep;207(3 Suppl):S33–37.
195. Rosenberg K. Flu Vaccine During Pregnancy Didn't Increase Risk of Congenital Malformations. *Am J Nurs.* 2017 Feb;117(2):66.
196. McHugh L, Andrews RM, Lambert SB, Viney KA, Wood N, Perrett KP, et al. Birth outcomes for Australian mother-infant pairs who received an influenza vaccine during pregnancy, 2012–2014: The FluMum study. *Vaccine.* 2017 07;35(10):1403–9.
197. Fell DB, Azziz-Baumgartner E, Baker MG, Batra M, Beauté J, Beutels P, et al. Influenza epidemiology and immunization during pregnancy: Final report of a World Health Organization working group. *Vaccine.* 2017 13;35(43):5738–50.
198. Jeong S, Jang EJ, Jo J, Jang S. Effects of maternal influenza vaccination on adverse birth outcomes: A systematic review and Bayesian meta-analysis. *PLoS ONE.* 2019;14(8):e0220910.
199. Gabas T, Leruez-Ville M, Le Mercier D, Lortholary O, Lecuit M, Charlier C. [Influenza and pregnancy]. *Presse Med.* 2015 Jun;44(6 Pt 1):639–46.
200. Meijer WJ, van Noortwijk AGA, Bruinse HW, Wensing AMJ. Influenza virus infection in pregnancy: a review. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2015 Aug;94(8):797–819.
201. Zaman K, Roy E, Arifeen SE, Rahman M, Raqib R, Wilson E, et al. Effectiveness of maternal influenza immunization in mothers and infants. *N Engl J Med.* 2008 Oct 9;359(15):1555–64.
202. Sakala IG, Honda-Okubo Y, Fung J, Petrovsky N. Influenza immunization during pregnancy: Benefits for mother and infant. *Hum Vaccin Immunother.* 2016;12(12):3065–71.
203. Soma-Pillay P, Nelson-Piercy C, Tolppanen H, Mebazaa A. Physiological changes in pregnancy. *Cardiovasc J Afr.* 2016 Apr;27(2):89–94.
204. Berkane N, Uzan S. Supplémentation de la femme enceinte. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 2004 Jan;33(1 Suppl):33–36.
205. Allen LH. Iron-deficiency anemia increases risk of preterm delivery. *Nutr Rev.* 1993 Feb;51(2):49–52.

206. Bencaiova G, Burkhardt T, Breyman C. Anemia--prevalence and risk factors in pregnancy. *Eur J Intern Med.* 2012 Sep;23(6):529–33.
207. Scholl TO, Hediger ML, Fischer RL, Shearer JW. Anemia vs iron deficiency: increased risk of preterm delivery in a prospective study. *Am J Clin Nutr.* 1992 May;55(5):985–8.
208. Figueiredo ACMG, Gomes-Filho IS, Batista JET, Orrico GS, Porto ECL, Cruz Pimenta RM, et al. Maternal anemia and birth weight: A prospective cohort study. *PLoS ONE.* 2019;14(3):e0212817.
209. Nyfløt LT, Sandven I, Stray-Pedersen B, Pettersen S, Al-Zirqi I, Rosenberg M, et al. Risk factors for severe postpartum hemorrhage: a case-control study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2017 10;17(1):17.
210. Moise KJ, Argoti PS. Management and prevention of red cell alloimmunization in pregnancy: a systematic review. *Obstet Gynecol.* 2012 Nov;120(5):1132–9.
211. Branger B, Winer N. [Epidemiology of anti-D allo-immunization during pregnancy]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 2006 Feb;35(1 Suppl):1S87-81S92.
212. McBain RD, Crowther CA, Middleton P. Anti-D administration in pregnancy for preventing Rhesus alloimmunisation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Sep 3;(9):CD000020.
213. Tuppin P, Ricci-Renaud P, de Peretti C, Fagot-Campagna A, Alla F, Danchin N, et al. Frequency of cardiovascular diseases and risk factors treated in France according to social deprivation and residence in an overseas territory. *International Journal of Cardiology.* 2014 May 15;173(3):430–5.
214. Tuppin P, Samson S, Colinot N, Gastaldi-Menager C, Fagot-Campagna A, Gissot C. Consommations de soins des bénéficiaires de la couverture maladie universelle complémentaire (CMUC) ou de l'aide pour une complémentaire santé (ACS) en 2012. *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique.* 2016 Apr;64(2):67–78.
215. CNAM, ANSM. Enquête de faisabilité d'une étude française à partir du SNIRAM/PMSI sur l'exposition au valproate et ses conséquences sanitaires. 2015.
216. Blotière P-O, Weill A, Dalichampt M, Billionnet C, Mezzarobba M, Raguideau F, et al. Development of an algorithm to identify pregnancy episodes and related outcomes in health care claims databases: An application to antiepileptic drug use in 4.9 million pregnant women in France. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2018;27(7):763–70.
217. Guernalec-Levy G. *Je ne suis pas enceinte: enquête sur le déni de grossesse.* Paris: Stock; 2012.
218. Margulis AV, Palmsten K, Andrade SE, Charlton RA, Hardy JR, Cooper WO, et al. Beginning and duration of pregnancy in automated health care databases: review of estimation methods and validation results. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2015 Apr;24(4):335–42.
219. INSEE. Les 784 000 naissances de 2016 ont eu lieu dans 2 800 communes. 2017
220. Blondel B, Lelong N, Kermarrec M, Goffinet F, National Coordination Group of the National Perinatal Surveys. Trends in perinatal health in France from 1995 to 2010. Results from the French National Perinatal Surveys. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 2012 Jun;41(4):e1–15.
221. de Jonge L, de Walle HEK, de Jong-van den Berg LTW, van Langen IM, Bakker MK. Actual Use of Medications Prescribed During Pregnancy: A Cross-Sectional Study Using Data from a Population-Based Congenital Anomaly Registry. *Drug Saf.* 2015 Aug;38(8):737–47.
222. Zhao J-P, Sheehy O, Gorgui J, Bérard A. Can We Rely on Pharmacy Claims Databases to Ascertain Maternal Use of Medications during Pregnancy? *Birth Defects Res.* 2017 Apr 3;109(6):423–31.
223. Osmundson SS, Wiese A, Min JY, Hawley RE, Patrick SW, Griffin MR, et al. Postpartum opioid prescribing and the risk of persistent opioid use. *American Journal of Obstetrics & Gynecology.* 2019 Jan 1;220(1):S197–8.
224. Werler MM, Mitchell AA, Hernandez-Diaz S, Honein MA, the National Birth Defects Prevention Study. Use of over-the-counter medications during pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* 2005 Sep;193(3):771–7.
225. Lacroix I, Damase-Michel C, Lapeyre-Mestre M, Montastruc JL. Prescription of drugs during pregnancy in France. *Lancet.* 2000 Nov 18;356(9243):1735–6.
226. INSEE. Âge moyen de la mère à l'accouchement en 2018. Données annuelles de 1994 à 2018. 2019.
227. INSERM, DRESS. Enquête nationale périnatale Rapport 2016. Les naissances et les établissements. Situation et évolution depuis 2010. 2017.
228. Sundermann AC, Hartmann KE, Jones SH, Torstenson ES, Velez Edwards DR. Validation of maternal recall of early pregnancy medication exposure using prospective diary data. *Ann Epidemiol.* 2017;27(2):135-139.e2.
229. Daw JR, Hanley GE, Greyson DL, Morgan SG. Prescription drug use during pregnancy in developed countries: a systematic review. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2011 Sep;20(9):895–902.

230. Gagne JJ, Maio V, Berghella V, Louis DZ, Gonnella JS. Prescription drug use during pregnancy: a population-based study in Regione Emilia-Romagna, Italy. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2008 Nov;64(11):1125–32.
231. Headley J, Northstone K, Simmons H, Golding J, and the ALSPAC Study Team. Medication use during pregnancy: data from the Avon Longitudinal Study of Parents and Children. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2004 Jul;60(5).
232. Zhu X, Qi X, Hao J, Huang Z, Zhang Z, Xing X, et al. Pattern of drug use during the first trimester among Chinese women: data from a population-based cohort study. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2010 May;66(5):511–8.
233. Egen-Lappe V, Hasford J. Drug prescription in pregnancy: analysis of a large statutory sickness fund population. *Eur J Clin Pharmacol*. 2004 Nov;60(9):659–66.
234. ANSM. Décision du 15 décembre 2017 portant modification des autorisations de mise sur le marché des spécialités contenant de la pseudoéphédrine administrées par voie orale. 2017.
235. Bakker MK, Jentink J, Vroom F, Van Den Berg PB, De Walle HEK, De Jong-Van Den Berg LTW. Drug prescription patterns before, during and after pregnancy for chronic, occasional and pregnancy-related drugs in the Netherlands. *BJOG*. 2006 May;113(5):559–68.
236. Milman N. Prepartum anaemia: prevention and treatment. *Ann Hematol*. 2008 Dec;87(12):949–59.
237. Adam I, Ibrahim Y, Elhardello O. Prevalence, types and determinants of anemia among pregnant women in Sudan: a systematic review and meta-analysis. *BMC Hematol*. 2018;18:31.
238. Obai G, Odongo P, Wanyama R. Prevalence of anaemia and associated risk factors among pregnant women attending antenatal care in Gulu and Hoima Regional Hospitals in Uganda: A cross sectional study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2016 Apr 11;16:76.
239. Tchente CN, Tsakeu END, Nguea AG, Njamen TN, Ekane GH, Priso EB. Prévalence et facteurs associés à l'anémie en grossesse à l'Hôpital Général de Douala. *Pan Afr Med J*. 2016 Nov 4;25.
240. Bitam A, Belkadi N. Prévalence de l'anémie ferriprive au cours de la grossesse dans la wilaya de Blida (Nord de l'Algérie). *Nutrition Clinique et Métabolisme*. 2008 Sep 1;22(3):100–7.
241. Harvey T, Zkik A, Auges M, Clavel T. Assessment of iron deficiency and anemia in pregnant women: an observational French study. *Womens Health (Lond)*. 2016 Jan;12(1):95–102.
242. van Gelder MMHJ, de Jong-van den Berg LTW, Roeleveld N. Drugs associated with teratogenic mechanisms. Part II: a literature review of the evidence on human risks. *Human Reproduction*. 2014 Jan 1;29(1):168–83.
243. Pas de fer pour les femmes enceintes non anémiées. *Rev Prescrire*. 2019 May 15;29(307):350–2.
244. Borghese B, Chartier M, Souza C, Santulli P, Lafay-Pillet M-C, de Ziegler D, et al. ABO and Rhesus blood groups and risk of endometriosis in a French Caucasian population of 633 patients living in the same geographic area. *Biomed Res Int*. 2014;2014:Article ID 618964.
245. de Haas M, Thurik FF, van der Ploeg CPB, Veldhuisen B, Hirschberg H, Soussan AA, et al. Sensitivity of fetal RHD screening for safe guidance of targeted anti-D immunoglobulin prophylaxis: prospective cohort study of a nationwide programme in the Netherlands. *BMJ*. 2016 Nov 7;355:i5789.
246. Bellis M, Hughes K, Hughes S, Ashton J. Measuring paternal discrepancy and its public health consequences. *J Epidemiol Community Health*. 2005 Sep;59(9):749–54.
247. Aalfs CM, van Maarle MC. [The joys and burdens within clinical genetics--paternal discrepancy causes dilemmas]. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2010;154(51–52):A2785.
248. Descamps A, Launay O, Bonnet C, Blondel B. Seasonal influenza vaccine uptake and vaccine refusal among pregnant women in France: results from a national survey. *Hum Vaccin Immunother*. 2019 Nov 14;1–8.
249. Østensen ME, Skomsvoll JF. Anti-inflammatory pharmacotherapy during pregnancy. *Expert Opin Pharmacother*. 2004 Mar;5(3):571–80.
250. Antonucci R, Zaffanello M, Puxeddu E, Porcella A, Cuzzolin L, Pilloni MD, et al. Use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in pregnancy: impact on the fetus and newborn. *Curr Drug Metab*. 2012 May 1;13(4):474–90.
251. Charlton R, Garne E, Wang H, Klungsøyr K, Jordan S, Neville A, et al. Antiepileptic drug prescribing before, during and after pregnancy: a study in seven European regions. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2015 Aug 13;
252. Hurault-Delarue C, Morris JK, Charlton R, Gini R, Loane M, Pierini A, et al. Prescription of antiepileptic medicines including valproate in pregnant women: A study in three European countries. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2019 Nov;28(11):1510–8.

253. Brown HK, Lunskey Y, Wilton AS, Cobigo V, Vigod SN. Pregnancy in Women With Intellectual and Developmental Disabilities. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*. 2016 Jan 1;38(1):9–16.
254. Wu J, Davis-Ajami ML. Antidepressant treatment persistence in low-income, insured pregnant women. *J Manag Care Spec Pharm*. 2014 Jun;20(6):631–7.
255. Rosenbaum PR, Rubin DB. The central role of the propensity score in observational studies for causal effects. *Biometrika*. 1983;70(1):41–55.
256. Hansen BB. The prognostic analogue of the propensity score. *Biometrika*. 2008 Feb 4;95(2):481–8.
257. Kumamaru H, Schneeweiss S, Glynn RJ, Setoguchi S, Gagne JJ. Dimension reduction and shrinkage methods for high dimensional disease risk scores in historical data. *Emerg Themes Epidemiol*. 2016;13:5.
258. Kumamaru H, Gagne JJ, Glynn RJ, Setoguchi S, Schneeweiss S. Comparison of high-dimensional confounder summary scores in comparative studies of newly marketed medications. *J Clin Epidemiol*. 2016;76:200–8.
259. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *The Lancet*. 2008 Jan 5;371(9606):75–84.
260. Quantin C, Cottenet J, Vuagnat A, Prunet C, Mouquet M-C, Fresson J, et al. [Quality of perinatal statistics from hospital discharge data: comparison with civil registration and the 2010 National Perinatal Survey]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2014 Nov;43(9):680–90.
261. Rey G, Jouglu E, Fouillet A, Hémon D. Ecological association between a deprivation index and mortality in France over the period 1997 - 2001: variations with spatial scale, degree of urbanicity, age, gender and cause of death. *BMC Public Health*. 2009 Jan 22;9:33.
262. Deborde T, Chatignoux E, Quintin C, Beltzer N, Hamers FF, Rogel A. Breast cancer screening programme participation and socioeconomic deprivation in France. *Preventive Medicine*. 2018 Oct;115:53–60.
263. Temam S, Varraso R, Pornet C, Sanchez M, Affret A, Jacquemin B, et al. Ability of ecological deprivation indices to measure social inequalities in a French cohort. *BMC Public Health*. 2017 Dec;17(1):956.
264. Opatowski M, Blondel B, Khoshnood B, Saurel-Cubizolles M-J. New index of social deprivation during pregnancy: results from a national study in France. *BMJ Open*. 2016;6(4):e009511.
265. Tibshirani R. Regression Shrinkage and Selection via the Lasso. *Journal of the Royal Statistical Society Series B (Methodological)*. 1996;58(1):267–88.
266. Zhao P, Yu B. On Model Selection Consistency of Lasso. *Journal of Machine Learning Research*. 2006;7(Nov):2541–63.
267. Courtois É, Pariente A, Salvo F, Volatier É, Tubert-Bitter P, Ahmed I. Propensity Score-Based Approaches in High Dimension for Pharmacovigilance Signal Detection: an Empirical Comparison on the French Spontaneous Reporting Database. *Front Pharmacol*. 2018;9:1010.
268. Schapire RE. The strength of weak learnability. *Mach Learn*. 1990 Jun;5(2):197–227.
269. Friedman J. Greedy boosting approximation: a gradient boosting machine. *The Annals of Statistics*. 2001 Oct;29(5):1189–232.
270. Wang SV, Maro JC, Baro E, Izem R, Dashevsky I, Rogers JR, et al. Data Mining for Adverse Drug Events With a Propensity Score-matched Tree-based Scan Statistic: *Epidemiology*. 2018 Nov;29(6):895–903.
271. Franklin JM, Eddings W, Austin PC, Stuart EA, Schneeweiss S. Comparing the performance of propensity score methods in healthcare database studies with rare outcomes. *Stat Med*. 2017 30;36(12):1946–63.
272. Chen T, Guestrin C. XGBoost: A Scalable Tree Boosting System. In: *Proceedings of the 22nd ACM SIGKDD International Conference on Knowledge Discovery and Data Mining - KDD '16*. San Francisco, California, USA; 2016. p. 785–94.
273. Austin PC, Stuart EA. Moving towards best practice when using inverse probability of treatment weighting (IPTW) using the propensity score to estimate causal treatment effects in observational studies. *Stat Med*. 2015 Dec 10;34(28):3661–79.
274. Li L, Greene T. A weighting analogue to pair matching in propensity score analysis. *Int J Biostat*. 2013 Jul 31;9(2):215–34.
275. Li L. Propensity Score Analysis with Matching Weights. arXiv:11052917 [stat] [Internet]. 2011 May 14 [cited 2019 May 30]; Available from: <http://arxiv.org/abs/1105.2917>
276. Austin PC. A comparison of 12 algorithms for matching on the propensity score. *Stat Med*. 2014 Mar 15;33(6):1057–69.
277. Austin PC, Stuart EA. Optimal full matching for survival outcomes: a method that merits more widespread use. *Stat Med*. 2015 Dec 30;34(30):3949–67.
278. Benjamini Y, Hochberg Y. Controlling the False Discovery Rate: A Practical and Powerful Approach to Multiple Testing. *Journal of the Royal Statistical Society Series B (Methodological)*. 1995;57(1):289–300.

279. Ogawa Y, Takeshima N, Furukawa TA. Maternal exposure to benzodiazepine and risk of preterm birth and low birth weight: A case-control study using a claims database in Japan. *Asia Pac Psychiatry*. 2018 Sep;10(3):e12309.
280. Hironaka M, Kotani T, Sumigama S, Tsuda H, Mano Y, Hayakawa H, et al. Maternal mental disorders and pregnancy outcomes: a clinical study in a Japanese population. *J Obstet Gynaecol Res*. 2011 Oct;37(10):1283–9.
281. Juric S, Newport DJ, Ritchie JC, Galanti M, Stowe ZN. Zolpidem (Ambien) in pregnancy: placental passage and outcome. *Arch Womens Ment Health*. 2009 Dec;12(6):441–6.
282. Wang L-H, Lin H-C, Lin C-C, Chen Y-H, Lin H-C. Increased risk of adverse pregnancy outcomes in women receiving zolpidem during pregnancy. *Clin Pharmacol Ther*. 2010 Sep;88(3):369–74.
283. Petersen I, Sammon CJ, McCrea RL, Osborn DPJ, Evans SJ, Cowen PJ, et al. Risks associated with antipsychotic treatment in pregnancy: Comparative cohort studies based on electronic health records. *Schizophr Res*. 2016;176(2–3):349–56.
284. Lin H-C, Chen I-J, Chen Y-H, Lee H-C, Wu F-J. Maternal schizophrenia and pregnancy outcome: does the use of antipsychotics make a difference? *Schizophr Res*. 2010 Jan;116(1):55–60.
285. Habermann F, Fritzsche J, Fuhlbrück F, Wacker E, Allignol A, Weber-Schoendorfer C, et al. Atypical antipsychotic drugs and pregnancy outcome: a prospective, cohort study. *J Clin Psychopharmacol*. 2013 Aug;33(4):453–62.
286. Eke AC, Saccone G, Berghella V. Selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) use during pregnancy and risk of preterm birth: a systematic review and meta-analysis. *BJOG*. 2016 Nov;123(12):1900–7.
287. Lattimore KA, Donn SM, Kaciroti N, Kemper AR, Neal CR, Vazquez DM. Selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) use during pregnancy and effects on the fetus and newborn: a meta-analysis. *J Perinatol*. 2005 Sep;25(9):595–604.
288. Sujan AC, Rickert ME, Öberg AS, Quinn PD, Hernández-Díaz S, Almqvist C, et al. Associations of Maternal Antidepressant Use During the First Trimester of Pregnancy With Preterm Birth, Small for Gestational Age, Autism Spectrum Disorder, and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Offspring. *JAMA*. 2017 18;317(15):1553–62.
289. Lennestål R, Källén B. Delivery outcome in relation to maternal use of some recently introduced antidepressants. *J Clin Psychopharmacol*. 2007 Dec;27(6):607–13.
290. Djulus J, Koren G, Einarson TR, Wilton L, Shakir S, Diav-Citrin O, et al. Exposure to mirtazapine during pregnancy: a prospective, comparative study of birth outcomes. *J Clin Psychiatry*. 2006 Aug;67(8):1280–4.
291. Nørgård B, Fonager K, Pedersen L, Jacobsen BA, Sørensen HT. Birth outcome in women exposed to 5-aminosalicylic acid during pregnancy: a Danish cohort study. *Gut*. 2003 Feb;52(2):243–7.
292. Diav-Citrin O, Park YH, Veerasuntharam G, Polachek H, Bologna M, Pastuszak A, et al. The safety of mesalamine in human pregnancy: a prospective controlled cohort study. *Gastroenterology*. 1998 Jan;114(1):23–8.
293. Pariente G, Leibson T, Shulman T, Adams-Webber T, Barzilay E, Nulman I. Pregnancy Outcomes Following In Utero Exposure to Lamotrigine: A Systematic Review and Meta-Analysis. *CNS Drugs*. 2017 Jun;31(6):439–50.
294. Borthen I. Obstetrical complications in women with epilepsy. *Seizure*. 2015 May 1;28:32–4.
295. Kilic D, Pedersen H, Kjaersgaard MIS, Parner ET, Vestergaard M, Sørensen MJ, et al. Birth outcomes after prenatal exposure to antiepileptic drugs—A population-based study. *Epilepsia*. 2014;55(11):1714–21.
296. Hernández-Díaz S, McElrath TF, Pennell PB, Hauser WA, Yerby M, Holmes LB, et al. Fetal growth and premature delivery in pregnant women on antiepileptic drugs. *Ann Neurol*. 2017 Sep;82(3):457–65.
297. Balevic SJ, Cohen-Wolkowicz M, Eudy AM, Green TP, Schanberg LE, Clowse MEB. Hydroxychloroquine Levels throughout Pregnancies Complicated by Rheumatic Disease: Implications for Maternal and Neonatal Outcomes. *The Journal of Rheumatology*. 2018 Oct 1;jrheum.180158.
298. Jensen ET, Daniels JL, Stürmer T, Robinson WR, Williams CJ, Vejrup K, et al. Hormonal contraceptive use before and after conception in relation to preterm birth and small for gestational age: an observational cohort study. *BJOG*. 2015 Sep;122(10):1349–61.
299. Gharehbaghi K, Gharehbaghi DR, Wierrani F, Sliutz G. [Treatment of Chronic Functional Constipation during Pregnancy and Lactation]. *Z Geburtshilfe Neonatol*. 2016 Feb;220(1):9–15.
300. Patadia VK, Schuemie MJ, Coloma P, Herings R, van der Lei J, Straus S, et al. Evaluating performance of electronic healthcare records and spontaneous reporting data in drug safety signal detection. *Int J Clin Pharm*. 2015 Feb;37(1):94–104.

301. Pacurariu AC, Straus SM, Trifirò G, Schuemie MJ, Gini R, Herings R, et al. Useful Interplay Between Spontaneous ADR Reports and Electronic Healthcare Records in Signal Detection. *Drug Saf.* 2015 Dec;38(12):1201–10.
302. Cunningham FG, Williams JW. *Williams obstetrics.* New York: McGraw-Hill Medical; 2010.
303. Marion LL, Meeks GR. Ectopic pregnancy: History, incidence, epidemiology, and risk factors. *Clin Obstet Gynecol.* 2012 Jun;55(2):376–86.
304. Neilson JP, Gyte GM, Hickey M, Vazquez JC, Dou L. Medical treatments for incomplete miscarriage (less than 24 weeks). *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Jan 20;(1):CD007223.
305. Feodor Nilsson S, Andersen PK, Strandberg-Larsen K, Nybo Andersen A-M. Risk factors for miscarriage from a prevention perspective: a nationwide follow-up study. *BJOG.* 2014 Oct;121(11):1375–84.
306. Mølgaard-Nielsen D, Svanström H, Melbye M, Hviid A, Pasternak B. Association Between Use of Oral Fluconazole During Pregnancy and Risk of Spontaneous Abortion and Stillbirth. *JAMA.* 2016 Jan 5;315(1):58–67.
307. Bjørn A-MB, Ehrenstein V, Nohr EA, Nørgaard M. Use of inhaled and oral corticosteroids in pregnancy and the risk of malformations or miscarriage. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2015 Apr;116(4):308–14.
308. Almeida ND, Basso O, Abrahamowicz M, Gagnon R, Tamblyn R. Risk of Miscarriage in Women Receiving Antidepressants in Early Pregnancy, Correcting for Induced Abortions. *Epidemiology.* 2016;27(4):538–46.
309. Li D-K, Ferber JR, Odouli R, Quesenberry C. Use of nonsteroidal antiinflammatory drugs during pregnancy and the risk of miscarriage. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;219(3):275.e1-275.e8.
310. London V, Grube S, Sherer DM, Abulafia O. Hyperemesis Gravidarum: A Review of Recent Literature. *Pharmacology.* 2017;100(3–4):161–71.
311. Guariguata L, Linnenkamp U, Beagley J, Whiting DR, Cho NH. Global estimates of the prevalence of hyperglycaemia in pregnancy. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014 Feb;103(2):176–85.
312. Mack LR, Tomich PG. Gestational Diabetes: Diagnosis, Classification, and Clinical Care. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2017 Jun;44(2):207–17.
313. Chen P, Wang S, Ji J, Ge A, Chen C, Zhu Y, et al. Risk factors and management of gestational diabetes. *Cell Biochem Biophys.* 2015 Mar;71(2):689–94.
314. Fathallah N, Slim R, Larif S, Hmouda H, Ben Salem C. Drug-Induced Hyperglycaemia and Diabetes. *Drug Saf.* 2015 Dec;38(12):1153–68.
315. Mounier-Vehier C, Amar J, Boivin J-M, Denolle T, Fauvel J-P, Plu-Bureau G, et al. Hypertension artérielle et grossesse. Consensus d’experts de la Société française d’hypertension artérielle, filiale de la Société française de cardiologie. *La Presse Médicale.* 2016 Jul;45(7–8):682–99.
316. Orbach H, Matok I, Gorodischer R, Sheiner E, Daniel S, Wiznitzer A, et al. Hypertension and antihypertensive drugs in pregnancy and perinatal outcomes. *Am J Obstet Gynecol.* 2013 Apr;208(4):301.e1-6.
317. Bartsch E, Medcalf KE, Park AL, Ray JG, High Risk of Pre-eclampsia Identification Group. Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy: systematic review and meta-analysis of large cohort studies. *BMJ.* 2016 Apr 19;353:i1753.
318. Thombre Kulkarni M, Holzman C, Wasilevich E, Luo Z, Scheid J, Allswede M. Pregnancy hypertension and its associations with pre-pregnancy depression, anxiety, antidepressants, and anxiolytics. *Pregnancy Hypertens.* 2019 Apr;16:67–74.
319. Bernard N, Forest J-C, Tarabulsy GM, Bujold E, Bouvier D, Giguère Y. Use of antidepressants and anxiolytics in early pregnancy and the risk of preeclampsia and gestational hypertension: a prospective study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2019 Apr 30;19(1):146.
320. Roger D, Vaillant L, Fignon A, Pierre F, Bacq Y, Brechot JF, et al. Specific pruritic diseases of pregnancy. A prospective study of 3192 pregnant women. *Arch Dermatol.* 1994 Jun;130(6):734–9.
321. Bhamidimarri KR, Schiff E. Drug-induced cholestasis. *Clin Liver Dis.* 2013 Nov;17(4):519–31, vii.
322. Chatterjee S, Annaert P. Drug-induced Cholestasis: Mechanisms, Models, and Markers. *Curr Drug Metab.* 2018;19(10):808–18.
323. Allen SR. Epidemiology of premature rupture of the fetal membranes. *Clin Obstet Gynecol.* 1991 Dec;34(4):685–93.
324. Tchirikov M, Schlabritz-Loutsevitch N, Maher J, Buchmann J, Naberezhnev Y, Winarno AS, et al. Mid-trimester preterm premature rupture of membranes (PPROM): etiology, diagnosis, classification, international recommendations of treatment options and outcome. *J Perinat Med.* 2018 Jul 26;46(5):465–88.
325. Silverman null, Wojtowycz null. Risk factors in premature rupture of membranes. *Prim Care Update Ob Gyns.* 1998 Jul 1;5(4):181.

326. Harger JH, Hsing AW, Tuomala RE, Gibbs RS, Mead PB, Eschenbach DA, et al. Risk factors for preterm premature rupture of fetal membranes: A multicenter case-control study. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 1990 Jul 1;163(1):130–7.
327. Delaney DB, Larrabee KD, Monga M. Preterm premature rupture of the membranes associated with recent cocaine use. *Am J Perinatol*. 1997 May;14(5):285–8.
328. Quibel T, Bultez T, Nizard J, Subtil D, Huchon C, Rozenberg P. Morts fœtales in utero. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*. 2014 Dec;43(10):883–907.
329. Flenady V, Koopmans L, Middleton P, Frøen JF, Smith GC, Gibbons K, et al. Major risk factors for stillbirth in high-income countries: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2011 Apr 16;377(9774):1331–40.
330. Sørensen MJ, Kjaersgaard MIS, Pedersen HS, Vestergaard M, Christensen J, Olsen J, et al. Risk of Fetal Death after Treatment with Antipsychotic Medications during Pregnancy. *PLoS ONE*. 2015;10(7):e0132280.
331. Blondel B, Coulm B, Bonnet C, Goffinet F, Le Ray C. Trends in perinatal health in metropolitan France from 1995 to 2016: Results from the French National Perinatal Surveys. *Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction*. 2017 Dec;46(10):701–13.
332. Albu AR, Anca AF, Horhoianu VV, Horhoianu IA. Predictive factors for intrauterine growth restriction. *J Med Life*. 2014 Jun 15;7(2):165–71.
333. Vandebosche RC, Kirchner JT. Intrauterine growth retardation. *Am Fam Physician*. 1998 Oct 15;58(6):1384–90, 1393–4.
334. Wang D, Hong Y, Zhu L, Wang X, Lv Q, Zhou Q, et al. Risk factors and outcomes of macrosomia in China: a multicentric survey based on birth data. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2017 Mar;30(5):623–7.
335. Newham JJ, Thomas SH, MacRitchie K, McElhatton PR, McAllister-Williams RH. Birth weight of infants after maternal exposure to typical and atypical antipsychotics: prospective comparison study. *Br J Psychiatry*. 2008 May;192(5):333–7.
336. Newport DJ, Calamaras MR, DeVane CL, Donovan J, Beach AJ, Winn S, et al. Atypical antipsychotic administration during late pregnancy: placental passage and obstetrical outcomes. *Am J Psychiatry*. 2007 Aug;164(8):1214–20.
337. Babu GN, Desai G, Tippeswamy H, Chandra PS. Birth weight and use of olanzapine in pregnancy: a prospective comparative study. *J Clin Psychopharmacol*. 2010 Jun;30(3):331–2.
338. Ounpraseuth ST, Magann EF, Spencer HJ, Rabie NZ, Sandlin AT. Normal amniotic fluid volume across gestation: Comparison of statistical approaches in 1190 normal amniotic fluid volumes. *J Obstet Gynaecol Res*. 2017;43:1122–31.
339. Pri-Paz S, Khalek N, Fuchs KM, Simpson LL. Maximal amniotic fluid index as a prognostic factor in pregnancies complicated by polyhydramnios. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2012 Jun;39(6):648–53.
340. Moore TR. Clinical assessment of amniotic fluid. *Clin Obstet Gynecol*. 1997 Jun;40(2):303–13.
341. Rabie N, Magann E, Steelman S, Ounpraseuth S. Oligohydramnios in complicated and uncomplicated pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017 Apr;49(4):442–9.
342. Bullo M, Tschumi S, Bucher BS, Bianchetti MG, Simonetti GD. Pregnancy outcome following exposure to angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor antagonists: a systematic review. *Hypertension*. 2012 Aug;60(2):444–50.
343. Sarno MA, Mancari R, Azim HA, Colombo N, Peccatori FA. Are monoclonal antibodies a safe treatment for cancer during pregnancy? *Immunotherapy*. 2013 Jul;5(7):733–41.
344. Yildirim N, Bahceci A. Use of pertuzumab and trastuzumab during pregnancy. *Anticancer Drugs*. 2018;29(8):810–3.
345. Hünseler C, von Kries R, Roth B. Decrease of the incidence of renin-angiotensin-system inhibitor induced oligohydramnios-sequence in Germany in 2011. *Klin Padiatr*. 2014 Apr;226(2):59–61.
346. Kollmann M, Voetsch J, Koidl C, Schest E, Haeusler M, Lang U, et al. Etiology and perinatal outcome of polyhydramnios. *Ultraschall Med*. 2014 Aug;35(4):350–6.
347. Ang MS, Thorp JA, Parisi VM. Maternal lithium therapy and polyhydramnios. *Obstet Gynecol*. 1990 Sep;76(3 Pt 2):517–9.
348. Krause S, Ebbesen F, Lange AP. Polyhydramnios with maternal lithium treatment. *Obstet Gynecol*. 1990 Mar;75(3 Pt 2):504–6.
349. Ryan PB, Schuemie MJ, Welebob E, Duke J, Valentine S, Hartzema AG. Defining a Reference Set to Support Methodological Research in Drug Safety. *Drug Safety*. 2013 Oct;36(S1):33–47.

350. Russo L, Schneider G, Gardiner MH, Lanes S, Streck P, Rosen S. Role of pharmacoepidemiology studies in addressing pharmacovigilance questions: a case example of pancreatitis risk among ulcerative colitis patients using mesalazine. *Eur J Clin Pharmacol*. 2014 Jun;70(6):709–17.
351. Piffaretti C, Looten V, Rey S, Fresson J, Fagot-Campagna A, Tuppin P. Management of pregnancy based on healthcare consumption of women who delivered in France in 2015: Contribution of the national health data system (SNDS). *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2018 Sep;47(7):299–307.
352. Luo Y, Thompson WK, Herr TM, Zeng Z, Berendsen MA, Jonnalagadda SR, et al. Natural Language Processing for EHR-Based Pharmacovigilance: A Structured Review. *Drug Saf*. 2017;40(11):1075–89.
353. Nikfarjam A, Sarker A, O'Connor K, Ginn R, Gonzalez G. Pharmacovigilance from social media: mining adverse drug reaction mentions using sequence labeling with word embedding cluster features. *J Am Med Inform Assoc*. 2015 May;22(3):671–81.
354. Liu J, Zhao S, Zhang X. An ensemble method for extracting adverse drug events from social media. *Artif Intell Med*. 2016;70:62–76.
355. Shang N, Xu H, Rindflesch TC, Cohen T. Identifying plausible adverse drug reactions using knowledge extracted from the literature. *J Biomed Inform*. 2014 Dec;52:293–310.
356. Xu R, Wang Q. Automatic construction of a large-scale and accurate drug-side-effect association knowledge base from biomedical literature. *J Biomed Inform*. 2014 Oct;51:191–9.
357. Savova GK, Masanz JJ, Ogren PV, Zheng J, Sohn S, Kipper-Schuler KC, et al. Mayo clinical Text Analysis and Knowledge Extraction System (cTAKES): architecture, component evaluation and applications. *J Am Med Inform Assoc*. 2010;17(5):507–13.
358. Mendonça EA, Cimino JJ. Automated knowledge extraction from MEDLINE citations. *Proc AMIA Symp*. 2000;575–9.
359. Garcelon N, Mouglin F, Bousquet C, Burgun A. Evidence in pharmacovigilance: extracting adverse drug reactions articles from MEDLINE to link them to case databases. *Stud Health Technol Inform*. 2006;124:528–33.
360. Duda S, Aliferis C, Miller R, Statnikov A, Johnson K. Extracting drug-drug interaction articles from MEDLINE to improve the content of drug databases. *AMIA Annu Symp Proc*. 2005;216–20.
361. Amardeilh F, Bousquet C, Guillemin-Lanne S, Wiss-Thebault M, Guillot L, Delamarre D, et al. A knowledge management platform for documentation of case reports in pharmacovigilance. *Stud Health Technol Inform*. 2009;150:517–21.
362. Avillach P, Dufour J-C, Diallo G, Salvo F, Joubert M, Thiessard F, et al. Design and validation of an automated method to detect known adverse drug reactions in MEDLINE: a contribution from the EU-ADR project. *J Am Med Inform Assoc*. 2013 May 1;20(3):446–52.
363. Nielsen GL, Sørensen HT, Larsen H, Pedersen L. Risk of adverse birth outcome and miscarriage in pregnant users of non-steroidal anti-inflammatory drugs: population based observational study and case-control study. *BMJ*. 2001 Feb 3;322(7281):266–70.
364. Alqahtani HA. A case of heterotopic pregnancy after clomiphene-induced ovulation. *SAGE Open Med Case Rep*. 2019;7:2050313X19873794.
365. Ito A, Furukawa T, Nakaoka K, Hayashi R, Namihira T, Kasai S, et al. Heterotopic pregnancy with suspicion of superfetation after the intrauterine insemination cycle with ovulation induction using clomiphene citrate: A case report. *Clin Pract*. 2019 Jan 29;9(1):1129.
366. Levine BA, Nurudeen SK, Sauer MV, Choi JM. Ovarian Ectopic Pregnancy After Clomiphene Citrate and Intrauterine Insemination. *Journal of Gynecologic Surgery*. 2011 Apr 14;27(4):267–9.
367. Muanda FT, Sheehy O, Bérard A. Use of antibiotics during pregnancy and risk of spontaneous abortion. *CMAJ*. 2017 May 1;189(17):E625–33.
368. Kaplan YC, Keskin-Arslan E, Küçüksolak G, Akyol F, Karadas B, Görgel SN, et al. Pregnancy outcomes after maternal use of thiocholchicoside: A case series. *Reprod Toxicol*. 2018;76:103–8.
369. Kamath A. Thiocholchicoside: A review. In 2013.
370. Danieli C, Cohen S, Liu A, Pilote L, Guo L, Beauchamp M-E, et al. Flexible Modeling of the Association Between Cumulative Exposure to Low-Dose Ionizing Radiation From Cardiac Procedures and Risk of Cancer in Adults With Congenital Heart Disease. *Am J Epidemiol*. 2019 Aug 1;188(8):1552–62.
371. Danieli C, Abrahamowicz M. Competing risks modeling of cumulative effects of time-varying drug exposures. *Stat Methods Med Res*. 2019;28(1):248–62.
372. Wu S, Roberts K, Datta S, Du J, Ji Z, Si Y, et al. Deep learning in clinical natural language processing: a methodical review. *J Am Med Inform Assoc*. 2019 Dec 3;

373. Ju C, Combs M, Lendle SD, Franklin JM, Wyss R, Schneeweiss S, et al. Propensity score prediction for electronic healthcare databases using super learner and high-dimensional propensity score methods. *Journal of Applied Statistics*. 2019 Sep 10;46(12):2216–36.
374. Wyss R, Schneeweiss S, van der Laan M, Lendle SD, Ju C, Franklin JM. Using Super Learner Prediction Modeling to Improve High-dimensional Propensity Score Estimation. *Epidemiology*. 2018;29(1):96–106.
375. Orphanet [Internet]. [cited 2019 Aug 17]. Available from: <http://www.orpha.net/>
376. Brunskill PJ. The effects of fetal exposure to danazol. *Br J Obstet Gynaecol*. 1992 Mar;99(3):212–5.
377. Giles JJ, Bannigan JG. Teratogenic and developmental effects of lithium. *Curr Pharm Des*. 2006;12(12):1531–41.
378. Castro-Magana M, Cheruvanky T, Collipp PJ, Ghavami-Maibodi Z, Angulo M, Stewart C. Transient adrenogenital syndrome due to exposure to danazol in utero. *Am J Dis Child*. 1981 Nov;135(11):1032–4.
379. Médicaments et grossesse - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cited 2019 Aug 17]. Available from: <https://www.anism.sante.fr/Dossiers/Medicaments-et-grossesse>
380. Shintaku K, Hori S, Satoh H, Tsukimori K, Nakano H, Fujii T, et al. Prediction and evaluation of fetal toxicity induced by NSAIDs using transplacental kinetic parameters obtained from human placental perfusion studies. *Br J Clin Pharmacol*. 2012 Feb;73(2):248–56.
381. Koren G, Florescu A, Costei AM, Boskovic R, Moretti ME. Nonsteroidal antiinflammatory drugs during third trimester and the risk of premature closure of the ductus arteriosus: a meta-analysis. *Ann Pharmacother*. 2006 May;40(5):824–9.
382. Dathe K, Hultzsch S, Pritchard LW, Schaefer C. Risk estimation of fetal adverse effects after short-term second trimester exposure to non-steroidal anti-inflammatory drugs: a literature review. *Eur J Clin Pharmacol*. 2019 Jul 4;
383. Roger N, Popovic I, Madelenat P, Mahieu-Caputo D. [Fetal toxicity of angiotensin-II-receptor inhibitors. Case report]. *Gynecol Obstet Fertil*. 2007 Jun;35(6):556–60.
384. Sinelli MT, Cattarelli D, Cortinovis S, Marocco D, Chirico G. Severe neonatal renal failure after maternal use of angiotensin II type I receptor antagonists. *Pediatr Med Chir*. 2008 Dec;30(6):306–8.
385. Bos-Thompson M-A, Hillaire-Buys D, Muller F, Dechaud H, Mazurier E, Boulot P, et al. Fetal toxic effects of angiotensin II receptor antagonists: case report and follow-up after birth. *Ann Pharmacother*. 2005 Jan;39(1):157–61.
386. Alwan S, Polifka JE, Friedman JM. Angiotensin II receptor antagonist treatment during pregnancy. *Birth Defects Res Part A Clin Mol Teratol*. 2005 Feb;73(2):123–30.
387. Quan A. Fetopathy associated with exposure to angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor antagonists. *Early Hum Dev*. 2006 Jan;82(1):23–8.
388. Schaefer C. Angiotensin II-receptor-antagonists: further evidence of fetotoxicity but not teratogenicity. *Birth Defects Res Part A Clin Mol Teratol*. 2003 Aug;67(8):591–4.
389. Dubar M, Seckinger C, Anastasio D. Colorations coronaire et radiculaire des troisièmes molaires dues aux tétracyclines : cas clinique et revue de littérature. *Médecine Buccale Chirurgie Buccale*. 2014 Oct;20(4):279–83.

ANNEXES

Annexe I : Effet tératogène chez l'homme des principales molécules connues (70,242,375–378).

Molécule	Effet tératogène
Acide valproïque	Les manifestations faciales caractéristiques sont : un front haut/large avec un rétrécissement bifrontal, une craniosynostose métopique, un épicanthus, une déficience médiane des sourcils, un sillon infra-orbitaire, un nez retroussé, petit et large, un philtrum long et plat, une lèvre supérieure longue avec des bords vermillons fins, une lèvre inférieure épaisse et les coins de la bouche tombants. Les anomalies congénitales associées à la maladie incluent des anomalies du tube neural (spina bifida ouvert), des anomalies cardiaques congénitales (communication interventriculaire), des fentes buccales, des anomalies génitales (hypospadias avec cryptorchidie) et des anomalies des membres. Plus rarement, une hernie ombilicale et inguinale, une trachéomalacie, un mamelon surnuméraire, des côtes bifides et des malformations du rayon préaxial des pieds peuvent être observés. Les enfants souffrant d'embryofoetopathie au valproate ont un risque accru de présenter des troubles du développement, telles qu'une diminution de la fonction cognitive (surtout au niveau des facultés verbales), un trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité, des troubles de l'apprentissage et souvent des difficultés de communication de type trouble du spectre autistique.
Acitrétine / Etrétinate	Nombreuses anomalies congénitales incluant des anomalies du système nerveux central (avec retard neuro-développemental), des nerfs optiques ou de la rétine, craniofaciales (microcéphalie, dysmorphie faciale avec épicanthus, arête nasale basse, narines antéversées, palais haut et fente palatine, micrognathie), et auriculaires (microtie/antotie, oreilles en forme d'anse de tasse, surdité neurosensorielle bilatérale). Des troubles thymiques et cardiaques (anomalie du canal atrioventriculaire, malformation cardiaque conotruncale, arcs aortiques anormaux) sont aussi observés, ainsi que des anomalies sévères des membres supérieurs et inférieurs.
Diéthylstilbestrol	Malformations de l'appareil reproducteur, une diminution de la fertilité et un risque accru pour les jeunes femmes de développer un carcinome à cellules claires du vagin et du col de l'utérus. Les anomalies génitales rapportées incluent un utérus hypoplasique en forme de T et d'autres anomalies utéro-tubaires augmentant le risque de fausses couches chez les femmes, ainsi que des kystes de l'épididyme, un micropénis, une cryptorchidie ou une hypoplasie testiculaire chez les hommes.
Isotrétinoïne	Malformations telles qu'hydrocéphalie, microcéphalie, anomalies des oreilles, cardiopathies cono-troncales et anomalies des membres. Il existe également un risque de fausse-couche et de naissance prématurée. L'exposition in utero à l'isotrétinoïne peut également affecter le comportement de l'enfant à naître.

Misoprostol	Anomalies des noyaux des paires crâniennes : syndrome de Moebius (paralysie le plus souvent bilatérale, des 6 ^{ème} et 7 ^{ème} nerf crâniens avec parfois atteinte d'autres paires crâniennes), trismus sévère avec rétrognathie. Des anomalies de membres : arthrogrypose, pieds bots, anomalies réductionnelles distales, « anneaux de constriction », syndactylies ou camptodactylies. Quelques cas d'hydrocéphalie associée aux anomalies précédentes.
Mycophénolate	Anomalies de l'oreille externe allant de l'hypoplasie (microtie) à l'absence complète d'oreille externe (anotie) presque toujours associée à une hypoplasie ou une atrésie du conduit auditif (atrésie auditive) pouvant à l'extrême entraîner une surdité. Une fente labio-palatine avec micrognathisme est souvent observée. Une fente craniofaciale aberrante a été observée dans un cas. Des anomalies oculaires telles qu'une microphthalmie et un colobome irien ou chorio-rétinien sont aussi fréquents et peuvent entraîner des troubles de la vue voire un handicap visuel sévère. Des anomalies des extrémités des membres (hypoplasie unguéale des orteils) et des malformations cardiaques, rénales et/ou cérébrales peuvent aussi exister. Une atrésie de l'oesophage, une hernie diaphragmatique congénitale et des anomalies vertébrales ont été décrites dans quelques cas. Il peut exister un déficit intellectuel léger.
Thalidomide	Malformations réductionnelles des membres représentées principalement par des phocomélies, c'est-à-dire par l'absence de segments intermédiaires des membres (humérus et/ou avant-bras, fémur et/ou jambe), avec présence de la portion distale (doigts/mains ou orteils/pieds), normale ou non. Les malformations des membres peuvent aussi être préaxiales, incluant diverses anomalies des pouces telles qu'absence, triphalagisme ou duplication. D'autres malformations structurales ont été observées chez des enfants exposés au cours des deux premiers mois de grossesse : hémangiome facial, atrésie oesophagienne ou duodénale, tétralogie de Fallot, agénésie rénale et anomalies de l'oreille externe (anotie ou microtie). Dans environ 20% des grossesses exposées pendant la période d'organogenèse les enfants naissent avec des malformations. Le suivi à long terme des enfants exposés <i>in utero</i> montre une augmentation du risque de syndrome de Möebius (diplogie faciale) et de certaines formes d'autisme.
Danazol	Malformations chez le fœtus féminin à type de virilisation associant une clitomégalie, fusion des lèvres et formation de sinus urogénital
Carbimazole et Méthimazole	Malformations associant une atrésie des choanes, une atrésie œsophagienne, un omphalocèle, des anomalies du canal omphalo-mésentérique, une cardiopathie congénitale (telle qu'une communication interventriculaire), des malformations rénales et une aplasie cutanée (voir ces termes). D'autres signes peuvent être observés, dont une dysmorphie faciale (fentes palpébrales étroites obliques en haut et en dehors, arête nasale large avec un petit nez, front large) et une athélie/hypothélie.

Méthotrexate et autres antimétabolites	Malformations associant une petite taille, des anomalies crâniennes (retard d'ossification de la voûte du crâne, craniosynostose et crâne en trèfle), dysmorphie faciale (hypertélorisme, racine du nez large, yeux proéminents, micrognathie, oreilles malformées), fente palatine, hydrocéphalie, anomalie des membres (brièveté, défauts d'ossification, pied bot, hypodactylie, syndactylie, orteils et ongles hypoplasiques) et anomalie du tube neural. Quelques cas de malformations cardiaques ont été décrits : tétralogie de Fallot, atrésie pulmonaire et communications inter-ventriculaires. Les anomalies cérébrales sont occasionnelles : agénésie du corps calleux, hypoplasie du cervelet et parfois holosprosencephalie. Le développement psychomoteur est généralement normal mais quelques cas de déficit intellectuel allant de léger à sévère ont été décrits.
Lithium	Malformations cardiaques dont la maladie d'Ebstein (hypoplasie du cœur droit et anomalie de la valve tricuspide) et risque de macrosomie.
Anti-vitamine K	Malformations associant une hypoplasie nasale et des anomalies squelettiques, incluant des membres et des doigts courts (brachydactylie), ainsi que des épiphyses ponctuées. Une exposition tardive au cours de la grossesse induit une foetopathie à la warfarine, avec des anomalies du système nerveux central (hydrocéphalie, déficit intellectuel, spasticité, hypotonie) ou oculaires (microphthalmie, cataracte, atrophie optique), une perte foetale et un foetus mort-né. Les signes additionnels rapportés après une exposition à la warfarine in utero incluent une dysmorphie faciale (fente labiale et/ou palatine, oreilles malformées), une atrésie ou une sténose choanale, une coarctation de l'aorte, un situs inversus totalis, des poumons bilobés et une dysplasie de la ligne médiane ventrale.
Carbamazépine	Malformations associant une dysmorphie faciale rappelant celle de l'embryofoetopathie au valproate, comprenant un épicanthus, des fentes palpébrales obliques en haut et en dehors, un nez court, une micrognathie et une hypoplasie malaire, ainsi qu'une dysplasie unguéale et des anomalies majeures dont une fente labiale/palatine, des anomalies du tube neural et des anomalies cardiaques. L'exposition in utero à la carbamazépine combinée au valproate est associée à un retard significatif du développement (affectant surtout l'intelligence verbale) et à un taux élevé d'anomalies congénitales.
Phénobarbital	Malformations associant un risque accru de déficience intellectuelle, une tétralogie de Fallot, une fente labiale unilatérale (voir ces termes), une hypoplasie de la valve mitrale et d'autres anomalies légères (telles qu'un hypertélorisme, un épicanthus, un nez hypoplasique et bas implanté, des oreilles basses implantées, un prognathisme, une hypoplasie des doigts, une brachydactylie et un hypospadias).

Annexe II : Effets fœtotoxiques des principales classes thérapeutiques connues (70,249,250,379–389).

AINS	<p>Fermeture anténatale du canal artériel pouvant entraîner une insuffisance cardiaque droite et/ou une hypertension artérielle pulmonaire pouvant aboutir à un décès néonatal.</p> <p>Insuffisance rénale fœtale et/ou néonatale, transitoire ou définitive avec risque de mort fœtale <i>in utero</i> ou de décès néonatal. La diminution de la fonction rénale peut induire un oligohydramnios ou dans sa forme la plus sévère un anamnios complet.</p>
IEC et sartans	<p>Atteinte de la fonction rénale avec diminution du liquide amniotique (oligoamnios voire anamnios) pouvant être associée à un retard d'ossification de la voûte du crâne, et entraîner une mort fœtale <i>in utero</i>. À la naissance, le nouveau-né peut développer une insuffisance rénale irréversible, une hypotension, une hyperkaliémie.</p>
Cyclines	<p>Dyschromie dentaire des futures dents de lait.</p>

Annexe III : Classement par risque décroissant des antiépileptiques vis-à-vis de leur utilisation au cours de la grossesse (CRAT).

Médicaments	Niveau de risque	Type de risque	Conseils d'utilisation
Acide valproïque	Très élevé	Effet tératogène et neurodéveloppementaux	Contre-indication au cours de la grossesse
Topiramate	Elevé	Fente labio-narinaire et/ou palatine Malformation du squelette et crânio-faciales chez l'animal	Utilisation déconseillée au cours de la grossesse
Phénobarbital	Elevé	Malformations multiples suspectées, sédation à la naissance, syndrome de sevrage	Utilisation déconseillée au cours de la grossesse
Vigabatrine	Elevé	Anomalies du champ visuel Fentes palatines chez l'animal	Utilisation déconseillée au cours de la grossesse
Zonisamide	Elevé	Diminution du poids et sédation à la naissance Malformations multiples chez l'animal	Utilisation déconseillée au cours de la grossesse
Ethosuximide	Elevé	Malformations squelettiques chez l'animal	Utilisation déconseillée au cours de la grossesse
Felbamate	Elevé	Toxicité hématologique et hépatique	Utilisation déconseillée au cours de la grossesse
Carbamazépine	Elevé	Spina bifida	Utilisation déconseillée au cours de la grossesse
Lacosamide	Modéré	Peu de données	Utilisation déconseillée au cours de la grossesse
Tiagabine	Modéré	Peu de données	Utilisation déconseillée au cours de la grossesse
Eslicarbazépine	Faible	Données rassurantes	Utilisation possible au cours de la grossesse
Prégabaline	Faible	Données rassurantes	Utilisation possible au cours de la grossesse
Phénytoïne	Faible	Données rassurantes	Utilisation possible au cours de la grossesse
Gabapentine	Faible	Données rassurantes	Utilisation possible au cours de la grossesse
Oxcarbazépine	Faible	Données rassurantes	Antiépileptique de 2 ^{ème} intention au cours de la grossesse
Lévétiracétam	Faible	Données rassurantes	Antiépileptique de 2 ^{ème} intention au cours de la grossesse
Lamotrigine	Faible	Données rassurantes	Antiépileptique de 1 ^{ère} intention au cours de la grossesse

Annexe IV : Article du premier axe publié dans la revue *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*.

Received: 30 November 2016 | Revised: 16 May 2017 | Accepted: 15 June 2017
DOI: 10.1002/pds.4265

WILEY

ORIGINAL REPORT

Prescription drug use during pregnancy in France: a study from the national health insurance permanent sample

Romain Demailly^{1,2}  | Sylvie Escolano¹  | Catherine Quantin^{1,3}  |
Pascale Tubert-Bitter¹  | Ismaïl Ahmed¹ 

¹ Biostatistics, Biomathematics, Pharmacoepidemiology and Infectious Diseases (B2PHI), INSERM, UVSQ, Institut Pasteur, Université Paris-Saclay, Villejuif, France

² Lille Catholic Hospitals, Obstetric Department, Lille Catholic University, Lille, France

³ Service de Biostatistique et d'Informatique Médicale (DIM), University Hospital of Dijon, Université de Bourgogne, Dijon, France

Correspondence

R. Demailly, Biostatistics, Biomathematics, Pharmacoepidemiology and Infectious Diseases (B2PHI), INSERM, UVSQ, Institut Pasteur, Université Paris-Saclay, Villejuif France, 16, avenue Paul Vaillant Couturier, 94807 Villejuif Cedex, France
Email: romain.demailly@inserm.fr

Abstract

Purpose: To provide an up-to-date account of drug prescription during pregnancy in France from 2011 to 2014 using the permanent sample of the French national computerized healthcare database and with a focus on recommended supplementations, fetotoxic drugs and teratogenic drugs.

Methods: All pregnancies identified by the *International Classification of Diseases, 10th Revision* codes list in the hospitalization database, lasting more than 9 weeks of amenorrhea and whose delivery occurred between 01/01/2011 and 12/31/2014, were included. Drugs delivered between the trimester before and until the end of the pregnancy were included. Drug exposure prevalence was calculated for each year and according to pregnancy trimesters.

Results: The study included 28,491 pregnancies with a median number of 9 [5–13] (median [IQR range]) drugs delivered. The most prescribed drug class was antianemia (in 72.5% of exposed). The prescription rate of recommended vitamins (B9 and D) increased over the study period (+10%). Influenza vaccination also increased but remained at a low rate (1%). Exposure to fetotoxic drugs decreased as pregnancy advanced. Exposure to the main teratogenic antiepileptics was stable over the study period. Low-income pregnant women had a higher average drug consumption except for recommended vitamins.

Conclusion: Pregnant French women are among the largest consumers of prescription medications worldwide. Overall, the dispensation trends observed in this study are in line with the recommendations of the French National College of Gynecologists and Obstetricians. Nevertheless, while being low, exposure to fetotoxic drugs, teratogenic drugs or those under safety alerts still occurred. Supplementations and vaccines in low-income pregnant women should also be increased.

KEYWORDS

administrative healthcare database, drug recommendations, pharmacoepidemiology, pregnancy, prescription medications

1 | INTRODUCTION

Drug use during pregnancy may be necessary to ensure maternal and fetal health. While the safety or the value of some medications has been established, others have been identified as potentially or certainly toxic for pregnancy.¹

Adverse drug effects on fetal development can be classified in 2 main classes of effects according to the period of exposure, before or after the end of the first trimester of pregnancy. A teratogenic effect

is defined as an irreversible impairment affecting organs during embryological development and causing birth defects. Some drugs have been known for decades to be teratogenic such as the retinoids^{2,3} and thalidomide,^{4,5} but some of their teratogenic mechanisms still remain to be discovered and assessed, as was recently the case with valproate and autism.^{6,7} A fetotoxic effect is a harmful effect on fetal growth and organ function. Angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEI) and angiotensin II type 1 receptor antagonists (sartans)^{8–10} may cause persistent or even lethal fetotoxic defects when used during the late

second or third trimester as well as non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID).¹¹⁻¹³ These drugs should therefore be avoided during the pregnancy unless the benefits for the mother and the fetus outweigh their potential risks.

Pregnant women are more likely to develop deficiencies, and some supplementations are recommended by learned societies. In the United States, iodine supplementation is recommended for preventing some neurological pathologies.¹⁴ In France, as household salt is already supplemented with iodine, only 2 supplementations are systematically recommended during pregnancy: cholecalciferol (vitamin D) and folic acid (vitamin B9).¹⁵ Vitamin D is recommended during the seventh month of pregnancy to prevent rachitism, and vitamin B9 is recommended before conception and until the end of the first trimester to prevent anomalies of neural tube closure such as spina bifida.

Computerized administrative healthcare databases are increasingly used worldwide for pharmacoepidemiology studies, in particular to describe patterns and trends of medication prescription.^{16,17} In France, the national health plan database (SNIIRAM, "Système National d'Information Interrégimes de l'Assurance Maladie") covers over 97% of the population. The last study concerning drug prescription during pregnancy covered the period between 2004 and 2008 in the Haute-Garonne region.¹⁸ Using the Permanent Beneficiaries Sample (EGB) of the SNIIRAM,¹⁹ we provide a nationwide up-to-date overview of drug prescription during pregnancy with a focus on recommended and contraindicated drugs.

2 | METHODS

Data used in this study were extracted from the EGB, a representative sample, in terms of gender and age, of the population covered by the national healthcare insurance system, which includes approximately 98% of the whole French population. The EGB was obtained by 1/97 random sampling, restricted to the 3 main insurance schemes (85.6% of the French population). It has been made available to research teams and public health agencies by the French national insurance system ("Caisse Nationale de l'Assurance Maladie", CNAM). Details on the EGB database have been described elsewhere.¹⁹ It contains demographic information and all the health care reimbursements of individuals linked to hospital stays with diagnoses coded according to *International Classification of Diseases, 10th Revision* (ICD-10).²⁰ Only prescription drugs delivered by pharmacists and reimbursed are recorded. Neither non-reimbursed drugs nor those delivered in hospital are available in the database.²¹

This study was conducted between 1 January 2011 and 31 December 2014. It included all pregnancies whose duration was longer than 9 weeks of amenorrhea and excluding voluntary terminations of pregnancy. Women were included in the study if at least 1 health care reimbursement (drugs, consultation, laboratory exam, hospitalization, medical transport, etc) was recorded between the prepregnancy period and the end of pregnancy. Pregnancies were identified according to a list of ICD-10 codes and Common Classification of Medical Acts codes²² related to pregnancy defined by the National Health Insurance Fund (Supplementary Table 1).

KEY POINTS:

- France is known to be a large consumer of prescription drugs but no recent study has focused on pregnancy.
- Little is known about compliance to current guideline recommendations for this specific population.
- Pregnancy drug prescription did not decrease over the study period and stayed at a high level.
- Supplementations were generally in accordance with recommendations and tended to improve. Disadvantaged women were less well covered.
- The number of pregnant women exposed to fetotoxic/teratogenic drugs was stable over the study period.

In France, the gestational age is estimated from the first-trimester ultrasound. The quality of these data, which is available in hospitalization data, is considered as reliable.²³ If missing, gestational age was predicted from the last menstrual period date through a simple linear regression model built on subjects where both gestational age and last menstrual period dates were recorded.

Drugs of interest were selected according to the French reference center for teratogenic drugs list.²⁴ Drug prevalence was described according to the Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification. The second ATC level was used for general analysis and the fifth level for contraindicated and recommended drug prescription. The exposure period for each woman was the duration of pregnancy plus a 13-week prepregnancy period before conception (T0). The pregnancy itself was divided into 3 trimesters: the first lasted from conception until the 13th week of gestation (T1), the second from the 14th week until the 26th week of gestation (T2) and the third from the 27th week to the delivery (T3). A woman was considered as exposed to a drug during a given trimester if at least 1 dispensation had been recorded during it.

To evaluate the trend of the number of different drugs used in each pregnancy, the median and interquartile ranges between square brackets of drug number used by pregnancy were compared using the Kruskal-Wallis test. Prevalence was calculated by year and trimester of pregnancy (T0-T3), dividing the number of exposed pregnancies by the total number of pregnancies over the period. For rare exposures, only numbers of pregnancies exposed are given. The prevalence trends were tested by the χ^2 trend test for proportions over the 4 years included in the study.

Since very few socio-demographic variables are available in the SNIIRAM, we also analyzed prescription according to economic status using Complementary Universal Health Care Coverage (CMU-C) as binary proxy. Drug prevalence was compared between the CMU-C (ie, lower socio-economic) group and the non-CMU-C group using χ^2 tests.

Statistical analyses were performed with the R software, v3.2.3.

3 | RESULTS

Over the period 2011 to 2014, we found 30570 hospital stays related to a pregnancy excluding abortions (Figure 1). A total of 2079

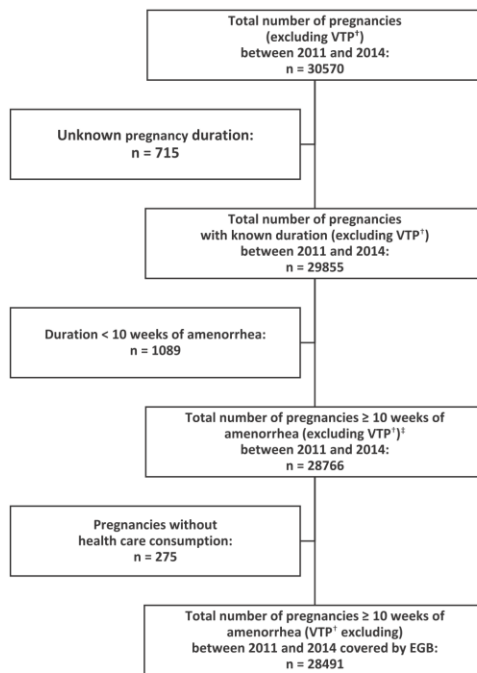


FIGURE 1 Flow chart. [†]Voluntary termination of pregnancy. [‡]Including 662 women for whom gestational age was imputed according to $y = 0.11x + 8.01$ based on 26900 women having both gestational age and a non-aberrant last menstrual period date

pregnancies were excluded owing to unknown duration of pregnancy or duration of fewer than 10 weeks of amenorrhea. The annual number of pregnancies remained stable over the period: around 7000 for a total of 28491 pregnancies included.

The median gestational age of delivery was 39 [38–40] weeks of amenorrhea. The median maternal age was 30 [27–34] years. There were 3509 women (12.3%) with 2 pregnancies over the period, 191 women (0.007%) had 3 pregnancies and 6 had 4 pregnancies.

3.1 | Trends from 2011 to 2014

The median number of drugs prescribed per pregnancy over the period, 9 [5–13], remained stable. Table 1 shows that the ranking of the most prescribed ATC classes remained the same. The most represented ATC class was 'antianemic preparations' (mainly iron) prescribed in 72.5% of our population. The second most prescribed drug class was 'analgesics' (mainly paracetamol) with a prescription in 72.0% of the patients. Third were 'drugs for gastrointestinal disorders' (62.2%), the most common being Phloroglucinol.

Some significant decreasing trends were noted (see Table 1 for the 20 most prescribed drugs and Supplementary Table 2 for the complete list of drugs). The third, 'drugs for gastrointestinal disorders', progressively decreased from 63.3% to 60.7% ($P < .001$). Drugs used to treat the common cold (nasal preparations or pills) were less prescribed in

2014 than in 2011 ($P < .001$). Antibiotic dispensations decreased from 52.6% to 48.9% ($P < .001$). Conversely, the dispensation of some drugs increased: 'antianemic preparations' increased from 72.7% to 76.5% (mainly by the increase in folic acid) and vitamins gained 10 percentage points to reach 52.2% in 2014. Moreover, homeopathic treatments were increasingly dispensed to pregnant women, from 9.1% to 11.5% ($P < .001$).

3.2 | Trends during pregnancy

Drug prescription per trimester of pregnancy showed some noteworthy variations (Table 2 for the 20 most prescribed drugs and Supplementary Table 3 for the complete list of drugs) such as the steady increase in antianemic preparations (27.5%–81.5%). A sharp rise was observed in the prescription of vitamins between T1 and T2 (5.7%–26.5%). Drug dispensation for gastric acidity disorders (12.0%–37.9%) and for vaginal infection (6.8%–22.6%) increased throughout pregnancy. Homeopathic treatments were prescribed throughout pregnancy with an exposure increasing from 1.5% to 7.3%.

3.3 | Recommended supplementations

The proportion of women exposed to drugs recommended during pregnancy increased over time (Figure 2). The most prescribed supplementation was iron, which remained stable between 2011 and 2014 (63.8%–64.2%, $P = .40$). Two systematic supplementations increased: cholecalciferol from 42.9% to 53.1% ($P < .001$) and folic acid from 28.2% to 37.8% ($P < .001$). Even if the changes were less pronounced, prescriptions of anti-D immunoglobulin injections (8.4%–9.2%, $P = .07$) for Rh-negative women and influenza vaccine (0.6%–1.1%, $P < .001$) for winter pregnancies increased over the period but remained at a very low rate, especially for the latter.

3.4 | Fetotoxic drugs

In the second period of gestation (T2–T3), the fetus is especially sensitive to 2 families of treatments: NSAIDs, which are commonly used as pain-killers, and the family of ACEIs and sartans, which are used as a treatment for high blood pressure. Only a few women were prescribed ACEIs or sartans during T1 (84 cases in 4 years) (Figure 3A). In most cases, the treatment was discontinued before the period of risk with only 12 women still exposed during T2 and T3. Concerning NSAIDs (Figure 3B), exposure was high before the beginning of pregnancy with 20.7% of women, a percentage that remained relatively stable over the period. Even with a rapid decrease, the exposure to NSAIDs in T1 still concerned 5.1% of pregnancies. In the risk period, the overall dispensing rate dropped to 1.2% in the second trimester and was 0.4% in the third.

3.5 | Teratogenic drugs

We focused on 4 antiepileptic drugs known to be teratogenic: the least risky drug during pregnancy, lamotrigine and 3 contraindicated ones (valproic acid, carbamazepine and topiramate). Over the 4 years, 36 women were exposed to valproic acid, 19 of whom during T1. Carbamazepine and topiramate were less prescribed with 16 and 15 women

TABLE 1 Dispensing rates of prescription medications among pregnant women in the French permanent beneficiaries sample between 2011 and 2014. Drugs are sorted by decreasing mean exposure over the 4 years

Rank	ATC code	ATC label	2011 N = 7041	2012 N = 7089	2013 N = 7219	2014 N = 7142	2011–2014 N = 28491	P [†]
1	B03	Antianemic preparations	4990 (70.9%)	5058 (71.3%)	5261 (72.9%)	5336 (74.7%)	20645 (72.5%)	<.001
2	N02	Analgesics	5076 (72.1%)	5071 (71.5%)	5246 (72.7%)	5126 (71.8%)	20519 (72%)	.91
3	A03	Drugs for functional gastrointestinal disorders	4456 (63.3%)	4456 (62.9%)	4482 (62.1%)	4335 (60.7%)	17729 (62.2%)	<.001
4	J01	Antibacterials for systemic use	3704 (52.6%)	3678 (51.9%)	3632 (50.3%)	3489 (48.9%)	14503 (50.9%)	<.001
5	A11	Vitamins	2981 (42.3%)	3235 (45.6%)	3552 (49.2%)	3729 (52.2%)	13497 (47.4%)	<.001
6	A02	Drugs for acid related disorders	2979 (42.3%)	3127 (44.1%)	3163 (43.8%)	3152 (44.1%)	12421 (43.6%)	<.001
7	G01	Gynecological anti-infectives and antiseptics	2607 (37%)	2452 (34.6%)	2414 (33.4%)	2397 (33.6%)	9870 (34.6%)	<.001
8	R01	Nasal preparations	2703 (38.4%)	2490 (35.1%)	2425 (33.6%)	2137 (29.9%)	9755 (34.2%)	<.001
9	D01	Antifungals for dermatological use	1991 (28.3%)	1983 (28%)	1991 (27.6%)	2027 (28.4%)	7992 (28.1%)	.96
10	R05	Cough and cold preparations	2146 (30.5%)	1945 (27.4%)	2017 (27.9%)	1868 (26.2%)	7976 (28%)	<.001
11	M01	Anti-inflammatory and antirheumatic products	1528 (21.7%)	1598 (22.5%)	1553 (21.5%)	1530 (21.4%)	6209 (21.8%)	.25
12	G03	Sex hormones and modulators of the genital system	1457 (20.7%)	1544 (21.8%)	1553 (21.5%)	1525 (21.4%)	6079 (21.3%)	.30
13	A06	Drugs for constipation	1084 (15.4%)	1134 (16%)	1158 (16%)	1163 (16.3%)	4539 (15.9%)	.09
14	D08	Antiseptics and disinfectants	1027 (14.6%)	1102 (15.5%)	1139 (15.8%)	1147 (16.1%)	4415 (15.5%)	.01
15	H02	Corticosteroids for systemic use	979 (13.9%)	1137 (16%)	1194 (16.5%)	1119 (15.7%)	4429 (15.5%)	<.001
16	R06	Antihistamines for systemic use	1055 (15%)	1063 (15%)	1107 (15.3%)	1123 (15.7%)	4348 (15.3%)	.11
17	A04	Antiemetics and anti-nauseants	785 (11.1%)	899 (12.7%)	1066 (14.8%)	934 (13.1%)	3684 (12.9%)	<.001
18	A01	Stomatological preparations	929 (13.2%)	895 (12.6%)	797 (11%)	829 (11.6%)	3450 (12.1%)	<.001
19	D07	Corticosteroids. Dermatological preparations	788 (11.2%)	784 (11.1%)	787 (10.9%)	775 (10.9%)	3134 (11%)	.42
20	NA [‡]	Homeopathics	638 (9.1%)	740 (10.4%)	793 (11%)	818 (11.5%)	2989 (10.5%)	<.001

[†]Trend test P values were calculated for 2011 to 2014.

[‡]There is no ATC Code corresponding to "Homeopathics" ATC label.

exposed. Lamotrigine was the most frequently used antiepileptic drug with 70 women treated. These 4 exposures were stable over the period. In most cases, French health professionals discontinued antiepileptic treatments during pregnancy and did not switch to lamotrigine. In some cases, the initial treatment was maintained throughout gestation (Figure 4). The exposure to other teratogenic drugs can be found in Supplementary Table 4.

3.6 | CMUC-C beneficiaries

Supplementary Table 5 shows that low-income pregnant women received fewer of the recommended prescriptions such as vitamins (43.5% against 49.5%, $P < .001$) and anti-D immunoglobulins (6.7% against 9.3%, $P < .001$). Conversely, for CMUC-C beneficiaries, the average exposure was higher for most drugs concerning pathologies either linked with pregnancy (eg, anemia, pyrosis, mycosis and vomiting) or not (eg, flu and infection). Furthermore, the consumption of analgesics was higher (86.3% against 71.4%, $P < .001$). Fetotoxic drugs such as NSAIDs (32.8% against 20.3%, $P < .001$) and sartans (0.7% against 0.2%, $P = .03$) were more often dispensed to CMUC-C beneficiaries.

4 | DISCUSSION

This study provides a representative national description of drug use during pregnancy. The list of the most prescribed drugs remained

stable over the study period. Iron supplementation was the most frequently dispensed drug while folic acid and cholecalciferol supplementations were increasingly prescribed, a trend corresponding to recommendations.¹⁴ Influenza vaccination remained extremely marginal. Fetotoxic drugs were avoided during the second and third trimester but less in the first. Finally, some dangerous antiepileptics are still used during pregnancy.

4.1 | Comparison with other countries

French women seem particularly exposed to drugs with one of the highest average number of specialties prescribed in the world, as noted in a meta-analysis in 2011 (France = 10.9–13.6, Germany = 2.0–7.0, Netherlands = 8.0, Italy = 1.8, Denmark = 2.6, United States = 1.8–2.2, Norway = 3.3, Finland = 2.1).²⁵ With a median number of 9 drugs per pregnancy, our results are consistent with those of previous French studies.^{18,26,27}

Comparisons with other countries are made difficult since differences exist in database composition, reimbursement modalities and supplementation exclusions.²⁵ Antianemic preparations were also the most prescribed in Italy²⁸ and the second most prescribed in England,²⁹ whereas they were only eighth in China.³⁰ Analgesics were the most prescribed ATC class in England,²⁹ the fifth in the United States¹⁶ and the ninth in China.³⁰ The dispensation rate

TABLE 2 Dispensing rates of prescription medications among pregnant women in the French permanent beneficiaries sample divided by trimester of dispensation over the period 2011 to 2014. Drugs are sorted by decreasing mean exposure over the 4 trimesters

Rank	ATC code	ATC label	T0 N = 28491	T1 N = 28491	T2 N = 28081	T3 N = 27242	Total N = 112305
1	B03	Antianemic preparations	7827 (27.5%)	14710 (51.6%)	15970 (56.9%)	22198 (81.5%)	60705 (54.1%)
2	N02	Analgesics	13676 (48%)	18098 (63.5%)	16930 (60.3%)	10650 (39.1%)	59354 (52.9%)
3	A03	Drugs for functional gastrointestinal disorders	4754 (16.7%)	16888 (59.3%)	11012 (39.2%)	8956 (32.9%)	41610 (37.1%)
4	J01	Antibacterials for systemic use	8550 (30%)	7536 (26.5%)	7712 (27.5%)	5521 (20.3%)	29319 (26.1%)
5	A02	Drugs for acid related disorders	3423 (12%)	5859 (20.6%)	7939 (28.3%)	10326 (37.9%)	27547 (24.5%)
6	G01	Gynecological anti-infectives and antiseptics	1931 (6.8%)	3615 (12.7%)	5691 (20.3%)	6164 (22.6%)	17401 (15.5%)
7	A11	Vitamins	1112 (3.9%)	1612 (5.7%)	7431 (26.5%)	6399 (23.5%)	16554 (14.7%)
8	R01	Nasal preparations	4312 (15.1%)	4629 (16.3%)	4434 (15.8%)	2698 (9.9%)	16073 (14.3%)
9	G03	Sex hormones and modulators of the genital system	10111 (35.5%)	5113 (18%)	532 (1.9%)	237 (0.9%)	15993 (14.2%)
10	D01	Antifungals for dermatological use	2018 (7.1%)	2961 (10.4%)	4069 (14.5%)	3698 (13.6%)	12746 (11.4%)
11	R05	Cough and cold preparations	2548 (8.9%)	3462 (12.2%)	3466 (12.3%)	2211 (8.1%)	11687 (10.4%)
12	M01	Anti-inflammatory and antirheumatic products	6441 (22.6%)	1528 (5.4%)	384 (1.4%)	127 (0.5%)	8480 (7.6%)
13	H03	Thyroid therapy	1702 (6%)	2138 (7.5%)	2228 (7.9%)	2007 (7.4%)	8075 (7.2%)
14	R03	Drugs for obstructive airway diseases	2141 (7.5%)	2084 (7.3%)	2155 (7.7%)	1510 (5.5%)	7890 (7%)
15	R06	Antihistamines for systemic use	3230 (11.3%)	1742 (6.1%)	1577 (5.6%)	1071 (3.9%)	7620 (6.8%)
16	A06	Drugs for constipation	873 (3.1%)	2247 (7.9%)	2275 (8.1%)	1847 (6.8%)	7242 (6.5%)
17	N05	Psycholeptics	2750 (9.7%)	1538 (5.4%)	1177 (4.2%)	1040 (3.8%)	6505 (5.8%)
18	H02	Corticosteroids for systemic use	2425 (8.5%)	1470 (5.2%)	1407 (5%)	1133 (4.2%)	6435 (5.7%)
19	D08	Antiseptics and disinfectants	1692 (5.9%)	1397 (4.9%)	1471 (5.2%)	1610 (5.9%)	6170 (5.5%)
20	S01	Ophthalmologicals	1883 (6.6%)	1231 (4.3%)	999 (3.6%)	740 (2.7%)	4853 (4.3%)

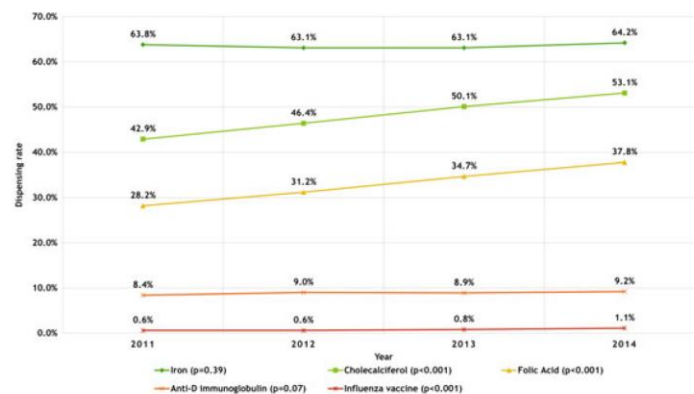


FIGURE 2 Recommended drug-dispensing rate over the period 2011–2014. Trend test P values are indicated in legend [Colour figure can be viewed at wileyonlinelibrary.com]

was the highest in France (72.0% Table 1) followed by the United Kingdom²⁹ with 40% of pregnant women being prescribed an analgesic.

4.2 | Trends from 2011 to 2014

Some prescription decreases are likely due to recommendations/warnings from the French Medicine Agency (ANSM). For instance, the

decrease in the prescription of gastrointestinal drugs (Table 1) was mainly due to halving the prescription of domperidone, which was placed under surveillance by the ANSM in 2011. Furthermore, the reduction in the use of flu and cold drugs was concordant with the warning issued by the ANSM about such drugs containing vasoconstrictors. Despite an increasing trend in antibiotic consumption in the general French population³¹ between 2011 and 2013, antibiotic dispensation to the women in our study decreased.

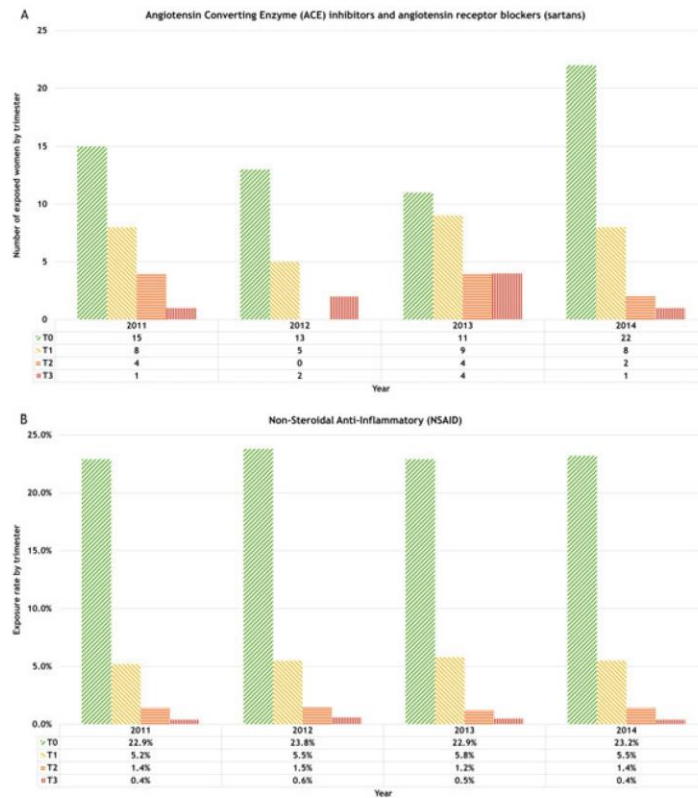


FIGURE 3 Exposure level of fetotoxic drugs per trimester from 2011 to 2014 [Colour figure can be viewed at wileyonlinelibrary.com]

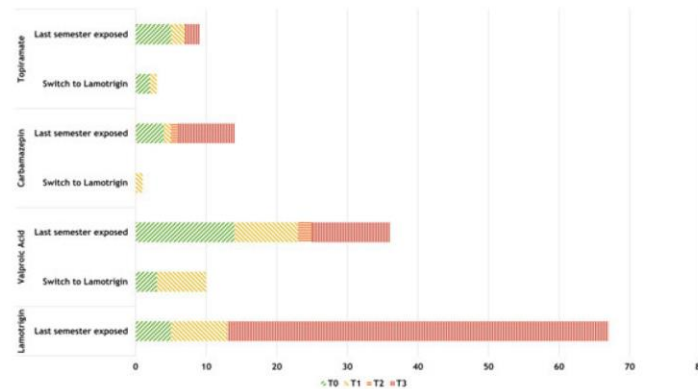


FIGURE 4 Treatment changes among epileptic pregnant women by type of treatment during prepregnancy period [Colour figure can be viewed at wileyonlinelibrary.com]

4.3 | Trends during pregnancy trimesters

The dispensation of analgesics and gastrointestinal drugs increased markedly during the first trimester, then decreased (Table 2) as shown

by Andrade et al,¹⁶ even though pain mainly due to contractions increases progressively as pregnancies advance. Since pain killers are sold in packages containing enough pills for several months when the intake is occasional, it is likely that pain killers prescribed early in

pregnancy are usually sufficient for the whole pregnancy. Screening for anemia occurs at least twice during pregnancy: first in the first trimester and a second time in the sixth month. This could explain the steady increase in the prescription of antianemics during pregnancy. Prescription of antibiotics decreased during pregnancy, a result in contradiction with the findings of Bakker et al.³² However, many pregnant women receive antibiotics in hospital during labor in the event of streptococcus B contamination or premature water breaking, neither of which can be evaluated in the EGB database. Use of acidity disorder drugs and gynecologic antiseptics increased throughout pregnancy, mimicking the increase in the prevalence of pyrosis and mycosis, a result also found in the Netherlands.³² Lastly, the increase in homeopathic prescription is likely related to the increasing discomfort experienced during pregnancy.

4.4 | Recommended supplementations

Anemia during pregnancy may be dangerous in the event of excessive bleeding after delivery. Compared to Italy (36%)²⁸ and Germany (54%),³³ iron prescription in France is high (about 64%). With an estimated prevalence of anemia during pregnancy around 25%,³⁴ iron seems to be prescribed simultaneously to treat anemia but also to prevent it, leading to a risk of overprescription that should be evaluated especially as regards the risk of oxidative stress on fetal development.¹

Cholecalciferol and folic acid supplementations increased during the period from 42.9% to 53.1% and from 28.2% to 37.8%, respectively. Our results probably underestimate the percentage of folic supplementation because of the existence of non-reimbursed vitamin and mineral supplementation containing folic acid.

Prescription of anti-D immunoglobulin increased during the study period to reach 9.2% of pregnancies in 2014, which is consistent with the rate estimated in 2008 (9.5%).¹⁸ The prevalence of negative rhesus was estimated to be 15% in women³⁵ and anti-D injection can be avoided if the paternal identity is certain and paternal rhesus is proved negative. Hence, anti-D vaccine coverage seems satisfactory.

Influenza may lead to maternal death, yet fewer than 1% of pregnant women in our study were vaccinated. Nevertheless, our results were underestimated by the fact that some pregnant women may have been vaccinated at work, for which data is not collected in the EGB.

4.5 | Fetotoxic and teratogenic drugs

Despite an increased risk of spontaneous abortion, 5.5% of pregnancies were exposed to NSAIDs during the first trimester. This percentage is high in comparison to other European countries like Sweden (1%),³⁶ a difference that remained during the second and third trimesters. Similarly, French women were more exposed to ACEIs and sartans than Swedish women.³⁶

In our study, lamotrigine was the most prescribed antiepileptic drug in Denmark, Norway and the UK,³⁷ whereas carbamazepine and valproate were the most prescribed in Italy and Germany.³⁷ The average antiepileptic exposure was 0.8%, which is higher than in other European countries (from 0.4% in the Netherlands to 0.6% in Wales).³⁷ Throughout pregnancy, exposure to antiepileptics decreased from

0.8% at T0 to 0.4% in T3 in our study. In general, health professionals discontinued treatment as soon as the pregnancy was known, like other European professionals.³⁷

4.6 | CMU-C beneficiaries

The higher average exposure to drugs during pregnancy in CMU-C beneficiaries is consistent with the results of Tuppin et al.³⁸ who found an increasing prevalence of diseases in this population. We observed a higher proportion of drug deliveries related to chronic diseases such as epilepsy, hypertension, diabetes and psychiatric disorders. The overconsumption of drugs such as antianemics, drugs for gastrointestinal disorders, antibiotics and antiseptics seemed to indicate an increase in the prevalence of pregnancy-related diseases such as anemia, pyrosis, infections and mycosis. CMU-C beneficiaries also tended less to take recommended vitamins and their dispensation of immunoglobulins for negative rhesus was also lower, while exposure to fetotoxic drugs was higher. Thus, prevention in this subgroup appeared to be less efficient.

4.7 | Strengths and limitations

Our study suffers from the limitations of administrative database use, the main one being that drug dispensation was used as a proxy for drug exposure. However, De Jonge et al.³⁹ found more than 90% compliance during pregnancy, in particular for chronic treatment. Second, the database contains only reimbursed drugs so exposure to drugs is underestimated. Notably, over-the-counter drug use was estimated to be 7.5% in France by Hurault-Delarue et al.¹⁸ In addition, the date of consumption may be long after the dispensation date, in particular for drugs used occasionally like pain killers.

The main strength of the study is that it is based on the EGB. Covering the 3 main insurance schemes, this allowed an analysis of 30,000 pregnancies over 4 years. For each woman, exhaustive information on reimbursed drug dispensation was available so the analysis was not impaired by recall bias. This period was also interesting since behavioral changes were observed and no major change occurred in reimbursement during the study. Moreover, the study provides a good overview of the importance of improving compliance with vitamin supplementation recommendations and decreasing fetotoxic drug exposure for disadvantaged pregnant women. Excluding voluntary termination of pregnancy excludes women choosing to terminate their pregnancy after the consumption of potential harmful drugs. Nevertheless, by making this choice, we did not include women with an undesired pregnancy who may not have had the same behavior toward drugs as those who did desire it, and especially toward recommended supplementations and hazardous drugs.

5 | CONCLUSION

Trends in drug prescription during pregnancy in France have developed thanks to a growing awareness by health practitioners of the importance of vitamin supplementation and to safety alerts. However,

improvements are still needed, especially regarding influenza vaccination and the avoidance of valproate during pregnancy.

ETHICS STATEMENT

The authors state that no ethical approval was needed.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors thank Philippe Tuppin (CNAM) for insightful discussion and technical advice on EGB database use. This research was supported by the Fondation pour la Recherche Médicale ("Iatrogénie des médicaments 2013"), the Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé ("Jeunes Chercheurs 2014") and the Agence Nationale pour la Recherche ("Appel à projet générique 2015").

CONFLICT OF INTEREST

None.

PRIOR PRESENTATION

Some of the results of this study were presented at the ADEL-EMOIS Congress in March 2016 in Dijon (France).

CONTRIBUTORS

RD, SE, CQ, PTB and IA planned and designed the study. RD drafted the manuscript and performed the analysis. All authors reviewed the manuscript and approved the final version.

REFERENCES

- van Gelder MMHJ, de Jong-van den Berg LTW, Roeleveld N. Drugs associated with teratogenic mechanisms. Part II: a literature review of the evidence on human risks. *Hum Reprod*. 2014;29:168-183. <https://doi.org/10.1093/humrep/det370>
- Browne H, Mason G, Tang T. Retinoids and pregnancy: an update. *Obstet Gynaecol*. 2014;16:7-11. <https://doi.org/10.1111/tog.12075>
- Hill RM. Isotretinoin teratogenicity. *Lancet Lond Engl*. 1984;1:1465
- Ito T, Ando H, Handa H. Teratogenic effects of thalidomide: molecular mechanisms. *Cell Mol Life Sci CMLS*. 2011;68:1569-1579. <https://doi.org/10.1007/s00018-010-0619-9>
- Vargesson N. Thalidomide-induced teratogenesis: history and mechanisms. *Birth Defects Res Part C Embryo Today Rev*. 2015;105:140-156. <https://doi.org/10.1002/bdrc.21096>
- Wyszynski DF, Nambisan M, Surve T, et al. Increased rate of major malformations in offspring exposed to valproate during pregnancy. *Neurology*. 2005;64:961-965. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000154516.43630.C5>
- Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, et al. Dose-dependent teratogenicity of valproate in mono- and polytherapy: an observational study. *Neurology*. 2015;85:866-872. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001772>
- Cooper WO, Hernandez-Diaz S, Arbogast PG, et al. Major congenital malformations after first-trimester exposure to ACE inhibitors. *N Engl J Med*. 2006;354:2443-2451. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa055202>
- Sørensen AM, Christensen S, Jonassen TE, Andersen D, Petersen JS. Teratogenic effects of ACE-inhibitors and angiotensin II receptor antagonists. *Ugeskr Laeger*. 1998;160:1460-1464.
- Quan A. Fetopathy associated with exposure to angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor antagonists. *Early Hum Dev*. 2006;82:23-28. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2005.11.001>
- Schoenfeld A, Bar Y, Merlob P, Ovadia Y. NSAIDs: maternal and fetal considerations. *Am J Reprod Immunol N Y N*. 1992;28:141-147.
- Antonucci R, Zaffanello M, Puxeddu E, et al. Use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in pregnancy: impact on the fetus and newborn. *Curr Drug Metab*. 2012;13:474-490.
- Koren G, Florescu A, Costei AM, Boskovic R, Moretti ME. Nonsteroidal antiinflammatory drugs during third trimester and the risk of premature closure of the ductus arteriosus: a meta-analysis. *Ann Pharmacother*. 2006;40:824-829. <https://doi.org/10.1345/aph.1G428>
- Milman N, Paszkowski T, Cetin I, Castelo-Branco C. Supplementation during pregnancy: beliefs and science. *Gynecol Endocrinol Off J Int Soc Gynecol Endocrinol*. 2016;1-8. <https://doi.org/10.3109/09513590.2016.1149161>
- CNGOF. Supplémentations au cours de la grossesse. Recommandations pour la pratique clinique. 1997.
- Andrade SE, Gurwitz JH, Davis RL, et al. Prescription drug use in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;191:398-407. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2004.04.025>
- van Gelder MMHJ, Bos JHJ, Roeleveld N, de Jong-van den Berg LTW. Drugs associated with teratogenic mechanisms. Part I: dispensing rates among pregnant women in the Netherlands, 1998-2009. *Hum Reprod*. 2014;29:161-167. <https://doi.org/10.1093/humrep/det369>
- Hurault-Delarue C, Lacroix I, Vidal S, Montastruc J-L, Damase-Michel C. Drugs in pregnancy: study in the EFEMERIS database (2004 to 2008). *Gynécologie Obstétrique Fertil*. 2011;39:554-558. <https://doi.org/10.1016/j.gyobfe.2011.07.044>
- Tuppin P, de Roquefeuil L, Weill A, Ricordeau P, Merlière Y. French national health insurance information system and the permanent beneficiaries sample. *Rev Dépidémiologie Santé Publique*. 2010;58:286-290. <https://doi.org/10.1016/j.respe.2010.04.005>
- Bråmer GR. International statistical classification of diseases and related health problems. Tenth revision. *World Health Stat Q Rapp Trimest Stat Sanit Mond*. 1988;41:32-36.
- Chaignot C, Weill A, Ricordeau P, Alla F. Use in France of baclofen for alcohol dependence from 2007 to 2013: cohort study based on the databases SNIRAM and PMSI. *Thérapie*. 2015;70:443-453. <https://doi.org/10.2515/therapie/2015027>
- CNAM, ANSM. Enquête de faisabilité d'une étude française à partir du SNIRAM/PMSI sur l'exposition au valproate et ses conséquences sanitaires. 2015.
- Quantin C, Cottenet J, Vuagnat A, et al. Quality of perinatal statistics from hospital discharge data: comparison with civil registration and the 2010 National Perinatal Survey. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod*. 2014;43:680-690. <https://doi.org/10.1016/j.jgyn.2013.09.004>
- CRAT—Centre de référence sur les agents tératogènes chez la femme enceinte. Available at: <http://www.lecrat.fr/>. Accessed March 22, 2017.
- Daw JR, Hanley GE, Greyson DL, Morgan SG. Prescription drug use during pregnancy in developed countries: a systematic review. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2011;20:895-902. <https://doi.org/10.1002/pds.2184>
- Lacroix I, Damase-Michel C, Lapeyre-Mestre M, Montastruc JL. Prescription of drugs during pregnancy in France. *Lancet Lond Engl*. 2000;356:1735-1736.
- Beyens M-N, Guy C, Ratrema M, Ollagnier M. Prescription of drugs to pregnant women in France: the HIMAGE study. *Thérapie*. 2003;58:505-511.
- Gagne JJ, Maio V, Berghella V, Louis DZ, Gonnella JS. Prescription drug use during pregnancy: a population-based study in Regione Emilia-Romagna, Italy. *Eur J Clin Pharmacol*. 2008;64:1125-1132. <https://doi.org/10.1007/s00228-008-0546-y>

29. Rubin JD, Ferencz C, Loffredo C. Use of prescription and non-prescription drugs in pregnancy. The Baltimore-Washington Infant Study Group. *J Clin Epidemiol*. 1993;46:581-589.
30. Zhu X, Qi X, Hao J, et al. Pattern of drug use during the first trimester among Chinese women: data from a population-based cohort study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2010;66:511-518. <https://doi.org/10.1007/s00228-009-0781-x>
31. ANSM. L'évolution des consommations d'antibiotiques en France entre 2000 et 2013. 2014.
32. Bakker MK, Jentink J, Vroom F, Van Den Berg PB, De Walle HEK, De Jong-Van Den Berg LTW. Drug prescription patterns before, during and after pregnancy for chronic, occasional and pregnancy-related drugs in the Netherlands. *BJOG*. 2006;113:559-568. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2006.00927.x>
33. Egen-Lappe V, Hasford J. Drug prescription in pregnancy: analysis of a large statutory sickness fund population. *Eur J Clin Pharmacol*. 2004;60:659-666. <https://doi.org/10.1007/s00228-004-0817-1>
34. Milman N. Prepartum anaemia: prevention and treatment. *Ann Hematol*. 2008;87:949-959. <https://doi.org/10.1007/s00277-008-0518-4>
35. Borghese B, Chartier M, Souza C, et al. ABO and rhesus blood groups and risk of endometriosis in a French Caucasian population of 633 patients living in the same geographic area. *Biomed Res Int* 2014. 2014; Article ID 618964. doi:<https://doi.org/10.1155/2014/618964>
36. Stephansson O, Granath F, Svensson T, Haglund B, Ekbohm A, Kieeler H. Drug use during pregnancy in Sweden—assessed by the prescribed drug register and the medical birth register. *Clin Epidemiol*. 2011;3:43-50. <https://doi.org/10.2147/CLEP.S16305>
37. Charlton R, Garne E, Wang H, et al. Antiepileptic drug prescribing before, during and after pregnancy: a study in seven European regions. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2015;24:1144-1154. <https://doi.org/10.1002/pds.3847>
38. Tuppin P, Samson S, Colinot N, Gastaldi-Menager C, Fagot-Campagna A, Gissot C. Health care use by free complementary health insurance coverage beneficiaries in France in 2012. *Rev Épidémiologie Santé Publique*. 2016;64:67-78. <https://doi.org/10.1016/j.respe.2015.12.015>
39. de Jonge L, de Walle HEK, de Jong-van den Berg LTW, van Langen IM, Bakker MK. Actual use of medications prescribed during pregnancy: a cross-sectional study using data from a population-based congenital anomaly registry. *Drug Saf*. 2015;38:737-747. <https://doi.org/10.1007/s40264-015-0302-z>

SUPPORTING INFORMATION

Additional Supporting Information may be found online in the supporting information tab for this article.

How to cite this article: Demailly R, Escolano S, Quantin C, Tubert-Bitter P, Ahmed I. Prescription drug use during pregnancy in France: a study from the national health insurance permanent sample. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2017;1-9. <https://doi.org/10.1002/pds.4265>

Supplementary Table 1: Code list for pregnancy selection

Delivery

Hospitalization diagnosis

Z37	Outcome of delivery
Z3900	Care and examination immediately after delivery outside a hospital
O80	Single spontaneous delivery
O81	Single delivery by forceps and vacuum extractor
O82	Single delivery by caesarean section
O83	Other assisted single delivery
O84	Multiple delivery

Medical acts

JQGD010	Single spontaneous vertex vaginal birth among nulliparous
JQGD012	Single spontaneous vertex vaginal birth among multiparous
JQGD004	Single spontaneous breech vaginal birth among nulliparous
JQGD001	Single spontaneous breech vaginal birth among multiparous
JQGD003	Single spontaneous breech vaginal birth with small podalic extraction among nulliparous
JQGD008	Single spontaneous breech vaginal birth with small podalic extraction among multiparous
JQGD013	Single spontaneous breech vaginal birth with complete podalic extraction among nulliparous
JQGD005	Single spontaneous breech vaginal birth with small podalic extraction among multiparous
JQGD002	Plural vaginal birth among nulliparous
JQGD007	Plural vaginal birth among multiparous
JQGA002	Planned cesarean section by laparotomy
JQGA004	Emergency cesarean section before labor by laparotomy
JQGA003	Cesarean section during labor by laparotomy
JQGA005	Vaginal cesarean section

Abortion

Hospitalization diagnosis

O04	Medical abortion
+ O35	Maternal care for known or suspected fetal abnormality and damage
+ O28	Abnormal findings on antenatal screening of mother

Hospitalization diagnosis

O03	Spontaneous abortion
-----	----------------------

Ectopic pregnancy

Hospitalization diagnosis

O00	Ectopic pregnancy
-----	-------------------

Medical acts

JJFA001	Partial or total salpingectomy for ectopic pregnancy by laparotomy
JJFC001	Partial or total salpingectomy for ectopic pregnancy by coelioscopy
JJJA002	Tubal compression for abdominal for tubo-abdominal evacuation of ectopic pregnancy by laparotomy
JJJC002	Tubal compression for abdominal for tubo-abdominal evacuation of ectopic pregnancy by coelioscopy
JJLJ001	Transvaginal Intra-ovular injection of pharmacological agent for ectopic pregnancy with ultrasound guidance
JJPA001	Salpingectomy with vacuum aspiration of ectopic pregnancy by laparotomy
JJPC001	Salpingectomy with vacuum aspiration of ectopic pregnancy by coelioscopy
JQGA001	Surgical removal of abdominal ectopic pregnancy beyond 13 weeks of amenorrhea by laparotomy

Other abnormal products of conception

Hospitalization diagnosis

O02	Other abnormal products of conception
-----	---------------------------------------

Supplementary Table 2: Number of pregnancies exposed to teratogenic drugs

Drug name	Number of exposed pregnancies	Trimesters of exposition
Isotretinoïne	67	T0 - T3
Mycophenolique acide	2	T0
Phenobarbital	2	T0 - T3
Lithium	10	T0 - T3
Warfarine	3	T0 - T1
Fluindione	20	T0 - T1
Carbimazole	13	T0 - T3

Rank	ATC Code	ATC Label	2011 (n=7041)	2012 (n=7089)	2013 (n=7219)	2014 (n=7142)	2011-2014 (n=28491)	p†
1	B03	ANTIANEMIC PREPARATIONS	4990(70.9%)	5058(71.3%)	5261(72.9%)	5336(74.7%)	20645(72.5%)	<0.001
2	N02	ANALGESICS	5076(72.1%)	5071(71.5%)	5246(72.7%)	5126(71.8%)	20519(72%)	0.91
3	A03	DRUGS FOR FUNCTIONAL GASTROINTESTINAL DISORDERS	4456(63.3%)	4456(62.9%)	4482(62.1%)	4335(60.7%)	17729(62.2%)	<0.001
4	J01	ANTIBACTERIALS FOR SYSTEMIC USE	3704(52.6%)	3678(51.9%)	3632(50.3%)	3489(48.9%)	14503(50.9%)	<0.001
5	A11	VITAMINS	2981(42.3%)	3235(45.6%)	3552(49.2%)	3729(52.2%)	13497(47.4%)	<0.001
6	A02	DRUGS FOR ACID RELATED DISORDERS	2979(42.3%)	3127(44.1%)	3163(43.8%)	3152(44.1%)	12421(43.6%)	<0.001
7	G01	GYNECOLOGICAL ANTIINFECTIVES AND ANTISEPTICS	2607(37%)	2452(34.6%)	2414(33.4%)	2397(33.6%)	9870(34.6%)	<0.001
8	R01	NASAL PREPARATIONS	2703(38.4%)	2490(35.1%)	2425(33.6%)	2137(29.9%)	9755(34.2%)	<0.001
9	D01	ANTIFUNGALS FOR DERMATOLOGICAL USE	1991(28.3%)	1983(28%)	1991(27.6%)	2027(28.4%)	7992(28.1%)	0.96
10	R05	COUGH AND COLD PREPARATIONS	2146(30.5%)	1945(27.4%)	2017(27.9%)	1868(26.2%)	7976(28%)	<0.001
11	M01	ANTIINFLAMMATORY AND ANTIRHEUMATIC PRODUCTS	1528(21.7%)	1598(22.5%)	1553(21.5%)	1530(21.4%)	6209(21.8%)	0.25
12	G03	SEX HORMONES AND MODULATORS OF THE GENITAL SYSTEM	1457(20.7%)	1544(21.8%)	1553(21.5%)	1525(21.4%)	6079(21.3%)	0.30
13	A06	DRUGS FOR CONSTIPATION	1084(15.4%)	1134(16%)	1158(16%)	1163(16.3%)	4539(15.9%)	0.09
14	D08	ANTISEPTICS AND DISINFECTANTS	1027(14.6%)	1102(15.5%)	1139(15.8%)	1147(16.1%)	4415(15.5%)	0.01
15	H02	CORTICOSTEROIDS FOR SYSTEMIC USE	979(13.9%)	1137(16%)	1194(16.5%)	1119(15.7%)	4429(15.5%)	<0.001
16	R06	ANTI-HISTAMINES FOR SYSTEMIC USE	1055(15%)	1063(15%)	1107(15.3%)	1123(15.7%)	4348(15.3%)	0.11
17	A04	ANTIEMETICS AND ANTINAUSEANTS	785(11.1%)	899(12.7%)	1066(14.8%)	934(13.1%)	3684(12.9%)	<0.001
18	A01	STOMATOLOGICAL PREPARATIONS	929(13.2%)	895(12.6%)	797(11%)	829(11.6%)	3450(12.1%)	<0.001
19	D07	CORTICOSTEROIDS. DERMATOLOGICAL PREPARATIONS	788(11.2%)	784(11.1%)	787(10.9%)	775(10.9%)	3134(11%)	0.42
20	NA‡	HOMEOPATHICS	638(9.1%)	740(10.4%)	793(11%)	818(11.5%)	2989(10.5%)	<0.001
21	R03	DRUGS FOR OBSTRUCTIVE AIRWAY DISEASES	696(9.9%)	715(10.1%)	701(9.7%)	674(9.4%)	2786(9.8%)	0.22
22	N05	PSYCHOLEPTICS	702(10%)	633(8.9%)	637(8.8%)	674(9.4%)	2646(9.3%)	0.22
23	S01	OPHTHALMOLOGICALS	595(8.5%)	652(9.2%)	659(9.1%)	695(9.7%)	2601(9.1%)	0.01
24	J06	IMMUNE SERA AND IMMUNOGLOBULINS	573(8.1%)	622(8.8%)	626(8.7%)	642(9%)	2463(8.6%)	0.07
25	D02	EMOLLIENTS AND PROTECTIVES	507(7.2%)	537(7.6%)	525(7.3%)	542(7.6%)	2111(7.4%)	0.50

26	M02	TOPICAL PRODUCTS FOR JOINT AND MUSCULAR PAIN	535(7.6%)	551(7.8%)	517(7.2%)	482(6.7%)	2085(7.3%)	0.01
27	D06	ANTIBIOTICS AND CHEMOTHERAPEUTICS FOR DERMATOLOGICAL USE	524(7.4%)	492(6.9%)	526(7.3%)	512(7.2%)	2054(7.2%)	0.71
28	A07	ANTIDIARRHEALS. INTESTINAL ANTIINFLAMMATORY/ ANTIINFECTIVE AGENTS	477(6.8%)	457(6.4%)	494(6.8%)	437(6.1%)	1865(6.5%)	0.20
29	S02	OTOLOGICALS	341(4.8%)	368(5.2%)	346(4.8%)	355(5%)	1410(4.9%)	0.99
30	A12	MINERAL SUPPLEMENTS	658(9.3%)	283(4%)	237(3.3%)	184(2.6%)	1362(4.8%)	<0.001
31	P01	ANTIPROTOZOALS	277(3.9%)	331(4.7%)	351(4.9%)	385(5.4%)	1344(4.7%)	<0.001
32	C08	CALCIUM CHANNEL BLOCKERS	347(4.9%)	304(4.3%)	334(4.6%)	288(4%)	1273(4.5%)	0.03
33	J07	VACCINES	314(4.5%)	318(4.5%)	321(4.4%)	304(4.3%)	1257(4.4%)	0.53
34	D10	ANTIACNE PREPARATIONS	310(4.4%)	302(4.3%)	281(3.9%)	311(4.4%)	1204(4.2%)	0.62
35	G02	OTHER GYNECOLOGICALS	382(5.4%)	384(5.4%)	261(3.6%)	90(1.3%)	1117(3.9%)	<0.001
36	H03	THYROID THERAPY	202(2.9%)	231(3.3%)	241(3.3%)	261(3.7%)	935(3.3%)	0.01
37	M03	MUSCLE RELAXANTS	356(5.1%)	278(3.9%)	119(1.6%)	161(2.3%)	914(3.2%)	<0.001
38	N06	PSYCHOANALEPTICS	235(3.3%)	207(2.9%)	224(3.1%)	229(3.2%)	895(3.1%)	0.82
39	A10	DRUGS USED IN DIABETES	165(2.3%)	209(2.9%)	241(3.3%)	232(3.2%)	847(3%)	<0.001
40	C05	VASOPROTECTIVES	593(8.4%)	118(1.7%)	1(0%)	0(0%)	712(2.5%)	<0.001
41	B01	ANTITHROMBOTIC AGENTS	156(2.2%)	160(2.3%)	192(2.7%)	160(2.2%)	668(2.3%)	0.54
42	J05	ANTIVIRALS FOR SYSTEMIC USE	149(2.1%)	162(2.3%)	185(2.6%)	163(2.3%)	659(2.3%)	0.32
43	V08	CONTRAST MEDIA	144(2%)	143(2%)	169(2.3%)	162(2.3%)	618(2.2%)	0.19
44	N07	OTHER NERVOUS SYSTEM DRUGS	144(2%)	156(2.2%)	136(1.9%)	166(2.3%)	602(2.1%)	0.49
45	B05	BLOOD SUBSTITUTES AND PERFUSION SOLUTIONS	126(1.8%)	142(2%)	173(2.4%)	138(1.9%)	579(2%)	0.26
46	N01	ANESTHETICS	133(1.9%)	140(2%)	153(2.1%)	157(2.2%)	583(2%)	0.14
47	C07	BETA BLOCKING AGENTS	90(1.3%)	111(1.6%)	124(1.7%)	94(1.3%)	419(1.5%)	0.68
48	H01	PITUITARY AND HYPOTHALAMIC HORMONES AND ANALOGUES	69(1%)	90(1.3%)	104(1.4%)	122(1.7%)	385(1.4%)	<0.001
49	P02	ANTHELMINTICS	67(1%)	87(1.2%)	100(1.4%)	118(1.7%)	372(1.3%)	<0.001
50	L02	ENDOCRINE THERAPY	90(1.3%)	93(1.3%)	73(1%)	73(1%)	329(1.2%)	0.06
51	J02	ANTIMYCOTICS FOR SYSTEMIC USE	60(0.9%)	59(0.8%)	58(0.8%)	82(1.1%)	259(0.9%)	0.08
52	N03	ANTIEPILEPTICS	68(1%)	60(0.8%)	45(0.6%)	63(0.9%)	236(0.8%)	0.32
53	C02	ANTIHYPERTENSIVES	64(0.9%)	46(0.6%)	54(0.7%)	46(0.6%)	210(0.7%)	0.12
54	B02	ANTHEMORRHAGICS	41(0.6%)	35(0.5%)	41(0.6%)	45(0.6%)	162(0.6%)	0.58

55	A05	BILE AND LIVER THERAPY	34(0.5%)	49(0.7%)	23(0.3%)	34(0.5%)	140(0.5%)	0.28
56	V04	DIAGNOSTIC AGENTS	30(0.4%)	40(0.6%)	21(0.3%)	34(0.5%)	125(0.4%)	0.72
57	C09	AGENTS ACTING ON THE RENIN-ANGIOTENSIN SYSTEM	21(0.3%)	17(0.2%)	18(0.2%)	28(0.4%)	84(0.3%)	0.31
58	C10	LIPID MODIFYING AGENTS	26(0.4%)	29(0.4%)	18(0.2%)	19(0.3%)	92(0.3%)	0.12
59	D05	ANTIPSORIATICS	27(0.4%)	23(0.3%)	26(0.4%)	23(0.3%)	99(0.3%)	0.63
60	C01	CARDIAC THERAPY	20(0.3%)	16(0.2%)	9(0.1%)	15(0.2%)	60(0.2%)	0.18
61	C03	DIURETICS	15(0.2%)	14(0.2%)	20(0.3%)	12(0.2%)	61(0.2%)	0.82
62	H04	PANCREATIC HORMONES	11(0.2%)	15(0.2%)	18(0.2%)	18(0.3%)	62(0.2%)	0.19
63	L04	IMMUNOSUPPRESSANTS	10(0.1%)	12(0.2%)	14(0.2%)	17(0.2%)	53(0.2%)	0.17
64	C04	PERIPHERAL VASODILATORS	9(0.1%)	14(0.2%)	4(0.1%)	3(0%)	30(0.1%)	0.02
65	D11	OTHER DERMATOLOGICAL PREPARATIONS	5(0.1%)	4(0.1%)	3(0%)	5(0.1%)	17(0.1%)	0.89
66	G04	UROLOGICALS	3(0%)	8(0.1%)	5(0.1%)	9(0.1%)	25(0.1%)	0.19
67	J04	ANTIMYCOBACTERIALS	9(0.1%)	4(0.1%)	4(0.1%)	4(0.1%)	21(0.1%)	0.13
68	M04	ANTIGOUT PREPARATIONS	6(0.1%)	2(0%)	8(0.1%)	6(0.1%)	22(0.1%)	0.59
69	M09	OTHER DRUGS FOR DISORDERS OF THE MUSCULOSKELETAL SYSTEM	9(0.1%)	9(0.1%)	0(0%)	0(0%)	18(0.1%)	<0.001
70	N04	ANTI-PARKINSON DRUGS	6(0.1%)	4(0.1%)	6(0.1%)	5(0.1%)	21(0.1%)	0.90
71	V03	ALL OTHER THERAPEUTIC PRODUCTS	7(0.1%)	12(0.2%)	5(0.1%)	11(0.2%)	35(0.1%)	0.73
72	A09	DIGESTIVES. INCL. ENZYMES	1(0%)	4(0.1%)	4(0.1%)	1(0%)	10(0%)	0.98
73	A16	OTHER ALIMENTARY TRACT AND METABOLISM PRODUCTS	3(0%)	2(0%)	2(0%)	4(0.1%)	11(0%)	0.70
74	H05	CALCIUM HOMEOSTASIS	2(0%)	0(0%)	0(0%)	1(0%)	3(0%)	0.43
75	L01	ANTINEOPLASTIC AGENTS	2(0%)	2(0%)	2(0%)	1(0%)	7(0%)	0.60
76	L03	IMMUNOSTIMULANTS	3(0%)	5(0.1%)	2(0%)	4(0.1%)	14(0%)	0.98
77	M05	DRUGS FOR TREATMENT OF BONE DISEASES	1(0%)	1(0%)	0(0%)	0(0%)	2(0%)	0.20
78	V01	ALLERGENS	0(0%)	0(0%)	2(0%)	1(0%)	3(0%)	0.20

†p-value corresponds to χ^2 trend test for porpotion over 2011-2014

‡ There is no ATC Code corresponding to "Homeopathics" ATC Label

Rank	ATC Code	ATC Label	T0 (n=28 491)	T1 (n=28 491)	T2 (n=28 081)	T3 (n=27 242)	T0-T3 (n=112 305)
1	B03	ANTIEMETIC PREPARATIONS	7827(27.5%)	14710(51.6%)	15970(56.9%)	22198(81.5%)	60705(54.1%)
2	N02	ANALGESICS	13676(48%)	18098(63.5%)	16930(60.3%)	10650(39.1%)	59354(52.9%)
3	A03	DRUGS FOR FUNCTIONAL GASTROINTESTINAL DISORDERS	4754(16.7%)	16888(59.3%)	11012(39.2%)	8956(32.9%)	41610(37.1%)
4	J01	ANTIBACTERIALS FOR SYSTEMIC USE	8550(30%)	7536(26.5%)	7712(27.5%)	5521(20.3%)	29319(26.1%)
5	A02	DRUGS FOR ACID RELATED DISORDERS	3423(12%)	5859(20.6%)	7939(28.3%)	10326(37.9%)	27547(24.5%)
6	G01	GYNECOLOGICAL ANTIINFECTIVES AND ANTISEPTICS	1931(6.8%)	3615(12.7%)	5691(20.3%)	6164(22.6%)	17401(15.5%)
7	A11	VITAMINS	1112(3.9%)	1612(5.7%)	7431(26.5%)	6399(23.5%)	16554(14.7%)
8	R01	NASAL PREPARATIONS	4312(15.1%)	4629(16.3%)	4434(15.8%)	2698(9.9%)	16073(14.3%)
9	G03	SEX HORMONES AND MODULATORS OF THE GENITAL SYSTEM	10111(35.5%)	5113(18%)	532(1.9%)	237(0.9%)	15993(14.2%)
10	D01	ANTIFUNGALS FOR DERMATOLOGICAL USE	2018(7.1%)	2961(10.4%)	4069(14.5%)	3698(13.6%)	12746(11.4%)
11	R05	COUGH AND COLD PREPARATIONS	2548(8.9%)	3462(12.2%)	3466(12.3%)	2211(8.1%)	11687(10.4%)
12	M01	ANTIINFLAMMATORY AND ANTIRHEUMATIC PRODUCTS	6441(22.6%)	1528(5.4%)	384(1.4%)	127(0.5%)	8480(7.6%)
13	H03	THYROID THERAPY	1702(6%)	2138(7.5%)	2228(7.9%)	2007(7.4%)	8075(7.2%)
14	R03	DRUGS FOR OBSTRUCTIVE AIRWAY DISEASES	2141(7.5%)	2084(7.3%)	2155(7.7%)	1510(5.5%)	7890(7%)
15	R06	ANTIHISTAMINES FOR SYSTEMIC USE	3230(11.3%)	1742(6.1%)	1577(5.6%)	1071(3.9%)	7620(6.8%)
16	A06	DRUGS FOR CONSTIPATION	873(3.1%)	2247(7.9%)	2275(8.1%)	1847(6.8%)	7242(6.5%)
17	N05	PSYCHOLEPTICS	2750(9.7%)	1538(5.4%)	1177(4.2%)	1040(3.8%)	6505(5.8%)
18	H02	CORTICOSTEROIDS FOR SYSTEMIC USE	2425(8.5%)	1470(5.2%)	1407(5%)	1133(4.2%)	6435(5.7%)
19	D08	ANTISEPTICS AND DISINFECTANTS	1692(5.9%)	1397(4.9%)	1471(5.2%)	1610(5.9%)	6170(5.5%)
20	S01	OPHTHALMOLOGICALS	1883(6.6%)	1231(4.3%)	999(3.6%)	740(2.7%)	4853(4.3%)
21	NA†	HOMEOPATHICS	424(1.5%)	1030(3.6%)	1382(4.9%)	1983(7.3%)	4819(4.3%)
22	A04	ANTIEMETICS AND ANTINAUSEANTS	610(2.1%)	3182(11.2%)	680(2.4%)	327(1.2%)	4799(4.3%)
23	D07	CORTICOSTEROIDS, DERMATOLOGICAL PREPARATIONS	1427(5%)	1164(4.1%)	1106(3.9%)	873(3.2%)	4570(4.1%)
24	A01	STOMATOLOGICAL PREPARATIONS	1232(4.3%)	1067(3.8%)	1297(4.6%)	801(2.9%)	4397(3.9%)
25	D02	EMOLLIENTS AND PROTECTIVES	702(2.5%)	804(2.8%)	1027(3.7%)	924(3.4%)	3457(3.1%)
26	N06	PSYCHOANALEPTICS	1531(5.4%)	787(2.8%)	503(1.8%)	353(1.3%)	3174(2.8%)
27	A10	DRUGS USED IN DIABETES	415(1.5%)	486(1.7%)	840(3%)	1333(4.9%)	3074(2.7%)
28	J06	IMMUNE SERA AND IMMUNOGLOBULINS	66(0.2%)	274(1%)	1332(4.7%)	1085(4%)	2757(2.5%)
29	B01	ANTITHROMBOTIC AGENTS	450(1.6%)	842(3%)	765(2.7%)	675(2.5%)	2732(2.4%)
30	M02	TOPICAL PRODUCTS FOR JOINT AND MUSCULAR PAIN	1358(4.8%)	640(2.3%)	371(1.3%)	172(0.6%)	2541(2.3%)
31	N07	OTHER NERVOUS SYSTEM DRUGS	809(2.8%)	603(2.1%)	610(2.2%)	511(1.9%)	2533(2.3%)

32	D06	ANTIBIOTICS AND CHEMOTHERAPEUTICS FOR	701(2.5%)	709(2.5%)	574(2%)	456(1.7%)	2440(2.2%)
33	A07	ANTIDIARRHEALS. INTESTINAL ANTIINFLAMMATORY/	1034(3.6%)	619(2.2%)	437(1.6%)	272(1%)	2362(2.1%)
34	D10	ANTI-ACNE PREPARATIONS	850(3%)	620(2.2%)	499(1.8%)	175(0.6%)	2144(1.9%)
35	C08	CALCIUM CHANNEL BLOCKERS	89(0.3%)	108(0.4%)	504(1.8%)	1424(5.2%)	2125(1.9%)
36	A12	MINERAL SUPPLEMENTS	320(1.1%)	511(1.8%)	758(2.7%)	513(1.9%)	2102(1.9%)
37	J05	ANTIVIRALS FOR SYSTEMIC USE	518(1.8%)	410(1.4%)	384(1.4%)	529(1.9%)	1841(1.6%)
38	P01	ANTIPROTOZOALS	377(1.3%)	361(1.3%)	407(1.5%)	654(2.4%)	1799(1.6%)
39	S02	OTOLOGICALS	555(2%)	432(1.5%)	405(1.4%)	342(1.3%)	1734(1.5%)
40	G02	OTHER GYNECOLOGICALS	314(1.1%)	112(0.4%)	401(1.4%)	809(3%)	1636(1.5%)
41	N03	ANTIEPILEPTICS	516(1.8%)	393(1.4%)	350(1.3%)	299(1.1%)	1558(1.4%)
42	J07	VACCINES	813(2.9%)	272(1%)	161(0.6%)	215(0.8%)	1461(1.3%)
43	C07	BETA BLOCKING AGENTS	323(1.1%)	323(1.1%)	328(1.2%)	303(1.1%)	1277(1.1%)
44	M03	MUSCLE RELAXANTS	923(3.2%)	191(0.7%)	56(0.2%)	15(0.1%)	1185(1.1%)
45	C05	VASOPROTECTIVES	114(0.4%)	171(0.6%)	299(1.1%)	589(2.2%)	1173(1%)
46	N01	ANESTHETICS	334(1.2%)	135(0.5%)	131(0.5%)	140(0.5%)	740(0.7%)
47	B05	BLOOD SUBSTITUTES AND PERFUSION SOLUTIONS	101(0.4%)	114(0.4%)	291(1%)	218(0.8%)	724(0.6%)
48	C02	ANTIHYPERTENSIVES	47(0.2%)	139(0.5%)	242(0.9%)	291(1.1%)	719(0.6%)
49	V08	CONTRAST MEDIA	584(2.1%)	73(0.3%)	17(0.1%)	2(0%)	676(0.6%)
50	H01	PITUITARY AND HYPOTHALAMIC HORMONES AND ANALOGUES	534(1.9%)	51(0.2%)	11(0%)	15(0.1%)	611(0.5%)
51	L02	ENDOCRINE THERAPY	442(1.6%)	29(0.1%)	1(0%)	0(0%)	472(0.4%)
52	P02	ANTHELMINTICS	210(0.7%)	97(0.3%)	91(0.3%)	55(0.2%)	453(0.4%)
53	L04	IMMUNOSUPPRESSANTS	117(0.4%)	81(0.3%)	86(0.3%)	57(0.2%)	341(0.3%)
54	J02	ANTIMYCOTICS FOR SYSTEMIC USE	154(0.5%)	67(0.2%)	48(0.2%)	56(0.2%)	325(0.3%)
55	A05	BILE AND LIVER THERAPY	41(0.1%)	28(0.1%)	30(0.1%)	118(0.4%)	217(0.2%)
56	B02	ANTHEMORRHAGICS	125(0.4%)	18(0.1%)	11(0%)	29(0.1%)	183(0.2%)
57	C09	AGENTS ACTING ON THE RENIN-ANGIOTENSIN SYSTEM	100(0.4%)	43(0.2%)	19(0.1%)	11(0%)	173(0.2%)
58	C10	LIPID MODIFYING AGENTS	90(0.3%)	42(0.2%)	15(0.1%)	23(0.1%)	170(0.2%)
59	D05	ANTIPSORIATICS	93(0.3%)	44(0.2%)	14(0.1%)	9(0%)	160(0.1%)
60	V04	DIAGNOSTIC AGENTS	74(0.3%)	36(0.1%)	8(0%)	10(0%)	128(0.1%)
61	C01	CARDIAC THERAPY	46(0.2%)	19(0.1%)	21(0.1%)	10(0%)	96(0.1%)
62	C03	DIURETICS	47(0.2%)	25(0.1%)	12(0%)	12(0%)	96(0.1%)
63	H04	PANCREATIC HORMONES	23(0.1%)	26(0.1%)	22(0.1%)	25(0.1%)	96(0.1%)
64	M04	ANTIGOUT PREPARATIONS	22(0.1%)	15(0.1%)	14(0.1%)	15(0.1%)	66(0.1%)

65	G04	UROLOGICALS	27(0.1%)	15(0.1%)	6(0%)	5(0%)	53(0.1%)
66	N04	ANTI-PARKINSON DRUGS	30(0.1%)	11(0%)	7(0%)	4(0%)	52(0.1%)
67	V03	ALL OTHER THERAPEUTIC PRODUCTS	9(0%)	17(0.1%)	13(0.1%)	21(0.1%)	60(0.1%)
68	J04	ANTIMYCOBACTERIALS	15(0.1%)	8(0%)	10(0%)	17(0.1%)	50(0%)
69	L03	IMMUNOSTIMULANTS	36(0.1%)	11(0%)	1(0%)	0(0%)	48(0%)
70	C04	PERIPHERAL VASODILATORS	15(0.1%)	10(0%)	4(0%)	7(0%)	36(0%)
71	A09	DIGESTIVES. INCL. ENZYMES	13(0.1%)	8(0%)	8(0%)	4(0%)	33(0%)
72	D11	OTHER DERMATOLOGICAL PREPARATIONS	12(0%)	6(0%)	3(0%)	0(0%)	21(0%)
73	L01	ANTINEOPLASTIC AGENTS	13(0.1%)	3(0%)	2(0%)	2(0%)	20(0%)
74	M09	OTHER DRUGS FOR DISORDERS OF THE MUSCULOSKELETAL	13(0.1%)	3(0%)	5(0%)	0(0%)	21(0%)
75	A16	OTHER ALIMENTARY TRACT AND METABOLISM PRODUCTS	9(0%)	3(0%)	0(0%)	0(0%)	12(0%)
76	V01	ALLERGENS	5(0%)	2(0%)	0(0%)	0(0%)	7(0%)
77	H05	CALCIUM HOMEOSTASIS	2(0%)	0(0%)	0(0%)	1(0%)	3(0%)
78	M05	DRUGS FOR TREATMENT OF BONE DISEASES	0(0%)	0(0%)	2(0%)	1(0%)	3(0%)

† There is no ATC Code corresponding to "Homeopathics" ATC Label

Rank	ATC Code	ATC Label	Non CMC-C (n=23355)	CMC-C (n=4443)	p
1	B03	ANTIEMETIC PREPARATIONS	17271(73,9%)	3374(75,9%)	0.01
2	N02	ANALGESICS	16683(71,4%)	3836(86,3%)	<0.001
3	A03	DRUGS FOR FUNCTIONAL GASTROINTESTINAL DISORDERS	14542(62,3%)	3187(71,7%)	<0.001
4	J01	ANTIBACTERIALS FOR SYSTEMIC USE	11731(50,2%)	2772(62,4%)	<0.001
5	A11	VITAMINS	11564(49,5%)	1933(43,5%)	<0.001
6	A02	DRUGS FOR ACID RELATED DISORDERS	10092(43,2%)	2329(52,4%)	<0.001
7	G01	GYNECOLOGICAL ANTIINFECTIVES AND ANTISEPTICS	7919(33,9%)	1951(43,9%)	<0.001
8	R01	NASAL PREPARATIONS	7718(33%)	2037(45,8%)	<0.001
9	D01	ANTIFUNGALS FOR DERMATOLOGICAL USE	6292(26,9%)	1700(38,3%)	<0.001
10	R05	COUGH AND COLD PREPARATIONS	6181(26,5%)	1795(40,4%)	<0.001
11	G03	SEX HORMONES AND MODULATORS OF THE GENITAL SYSTEM	4947(21,2%)	1132(25,5%)	<0.001
12	M01	ANTIINFLAMMATORY AND ANTIRHEUMATIC PRODUCTS	4750(20,3%)	1459(32,8%)	<0.001
13	A06	DRUGS FOR CONSTIPATION	3736(16%)	803(18,1%)	0.00
14	H02	CORTICOSTEROIDS FOR SYSTEMIC USE	3671(15,7%)	758(17,1%)	0.03
15	R06	ANTIHISTAMINES FOR SYSTEMIC USE	3372(14,4%)	976(22%)	<0.001
16	D08	ANTISEPTICS AND DISINFECTANTS	3244(13,9%)	1171(26,4%)	<0.001
17	A04	ANTIEMETICS AND ANTINAUSEANTS	2928(12,5%)	756(17%)	<0.001
18	A01	STOMATOLOGICAL PREPARATIONS	2569(11%)	881(19,8%)	<0.001
19	NA	HOMEOPATHICS	2549(10,9%)	440(9,9%)	0.05
20	D07	CORTICOSTEROIDS, DERMATOLOGICAL PREPARATIONS	2344(10%)	790(17,8%)	<0.001
21	R03	DRUGS FOR OBSTRUCTIVE AIRWAY DISEASES	2202(9,4%)	584(13,1%)	<0.001
22	J06	IMMUNE SERA AND IMMUNOGLOBULINS	2164(9,3%)	299(6,7%)	<0.001
23	N05	PSYCHOLEPTICS	2038(8,7%)	608(13,7%)	<0.001
24	S01	OPHTHALMOLOGICALS	1991(8,5%)	610(13,7%)	<0.001
25	D06	ANTIBIOTICS AND CHEMOTHERAPEUTICS FOR DERMATOLOGICAL USE	1545(6,6%)	509(11,5%)	<0.001
26	A07	ANTIDIARRHEALS, INTESTINAL ANTIINFLAMMATORY/ ANTIINFECTIVE AGENTS	1502(6,4%)	363(8,2%)	<0.001
27	M02	TOPICAL PRODUCTS FOR JOINT AND MUSCULAR PAIN	1369(5,9%)	716(16,1%)	<0.001
28	D02	EMOLLIENTS AND PROTECTIVES	1268(5,4%)	843(19%)	<0.001
29	C08	CALCIUM CHANNEL BLOCKERS	1053(4,5%)	220(5%)	0.20
30	S02	OTOLOGICALS	1059(4,5%)	351(7,9%)	<0.001
31	A12	MINERAL SUPPLEMENTS	1037(4,4%)	325(7,3%)	<0.001

32	J07	VACCINES	1025(4,4%)	232(5,2%)	0.01
33	P01	ANTIPROTOZOALS	983(4,2%)	361(8,1%)	<0.001
34	D10	ANTI-ACNE PREPARATIONS	984(4,2%)	220(5%)	0.03
35	G02	OTHER GYNECOLOGICALS	898(3,8%)	219(4,9%)	0.00
36	H03	THYROID THERAPY	834(3,6%)	101(2,3%)	<0.001
37	N06	PSYCHOANALEPTICS	721(3,1%)	174(3,9%)	0.00
38	M03	MUSCLE RELAXANTS	707(3%)	207(4,7%)	<0.001
39	A10	DRUGS USED IN DIABETES	668(2,9%)	179(4%)	<0.001
40	C05	VASOPROTECTIVES	600(2,6%)	112(2,5%)	0.85
41	B01	ANTITHROMBOTIC AGENTS	563(2,4%)	105(2,4%)	0.85
42	J05	ANTIVIRALS FOR SYSTEMIC USE	553(2,4%)	106(2,4%)	0.94
43	V08	CONTRAST MEDIA	527(2,3%)	91(2%)	0.39
44	B05	BLOOD SUBSTITUTES AND PERFUSION SOLUTIONS	457(2%)	122(2,7%)	0.00
45	N01	ANESTHETICS	445(1,9%)	138(3,1%)	<0.001
46	N07	OTHER NERVOUS SYSTEM DRUGS	452(1,9%)	150(3,4%)	<0.001
47	H01	PITUITARY AND HYPOTHALAMIC HORMONES AND ANALOGUES	366(1,6%)	19(0,4%)	<0.001
48	C07	BETA BLOCKING AGENTS	347(1,5%)	72(1,6%)	0.50
49	L02	ENDOCRINE THERAPY	314(1,3%)	15(0,3%)	<0.001
50	P02	ANTHELMINTICS	201(0,9%)	171(3,8%)	<0.001
51	J02	ANTIMYCOTICS FOR SYSTEMIC USE	203(0,9%)	56(1,3%)	0.01
52	N03	ANTIEPILEPTICS	183(0,8%)	53(1,2%)	0.01
53	C02	ANTIHYPERTENSIVES	177(0,8%)	33(0,7%)	0.92
54	B02	ANTIHEMORRHAGICS	111(0,5%)	51(1,1%)	<0.001
55	V04	DIAGNOSTIC AGENTS	105(0,4%)	20(0,5%)	1.00
56	A05	BILE AND LIVER THERAPY	105(0,4%)	35(0,8%)	0.00
57	C10	LIPID MODIFYING AGENTS	66(0,3%)	26(0,6%)	0.00
58	D05	ANTIPSORIATICS	73(0,3%)	26(0,6%)	0.01
59	C03	DIURETICS	37(0,2%)	24(0,5%)	<0.001
60	H04	PANCREATIC HORMONES	54(0,2%)	8(0,2%)	0.51
61	L04	IMMUNOSUPPRESSANTS	43(0,2%)	10(0,2%)	0.57
62	C09	AGENTS ACTING ON THE RENIN-ANGIOTENSIN SYSTEM	54(0,2%)	30(0,7%)	<0.001
63	C01	CARDIAC THERAPY	52(0,2%)	8(0,2%)	0.58
64	M04	ANTIGOUT PREPARATIONS	21(0,1%)	1(0%)	0.14

65	J04	ANTIMYCOBACTERIALS	15(0,1%)	6(0,1%)	0.12
66	N04	ANTI-PARKINSON DRUGS	15(0,1%)	6(0,1%)	0.12
67	M09	OTHER DRUGS FOR DISORDERS OF THE MUSCULOSKELETAL SYSTEM	13(0,1%)	5(0,1%)	0.17
68	D11	OTHER DERMATOLOGICAL PREPARATIONS	16(0,1%)	1(0%)	0.26
69	L03	IMMUNOSTIMULANTS	13(0,1%)	1(0%)	0.37
70	G04	UROLOGICALS	21(0,1%)	4(0,1%)	1.00
71	V03	ALL OTHER THERAPEUTIC PRODUCTS	27(0,1%)	8(0,2%)	0.27
72	C04	PERIPHERAL VASODILATORS	25(0,1%)	5(0,1%)	0.92
73	L01	ANTINEOPLASTIC AGENTS	6(0%)	1(0%)	0.90
74	A16	OTHER ALIMENTARY TRACT AND METABOLISM PRODUCTS	9(0%)	2(0%)	0.84
75	H05	CALCIUM HOMEOSTASIS	2(0%)	1(0%)	0.41
76	A09	DIGESTIVES, INCL. ENZYMES	9(0%)	1(0%)	0.61
77	M05	DRUGS FOR TREATMENT OF BONE DISEASES	1(0%)	1(0%)	0.19

Annexe V : Extraits des journaux ayant fait un article sur le travail réalisé au cours du 1er article

LE FIGARO - santé

Les femmes enceintes prennent encore trop de médicaments



Selon une nouvelle étude, neuf femmes sur dix prennent des médicaments pendant leur grossesse en France. Si certains ont le nécessaire, le chiffre élevé appelle à la vigilance en raison des risques possibles pour le fœtus. Prendre un médicament pendant la grossesse n'est jamais anodin. Tout le monde a encore à l'esprit l'affaire du COXIBES®. Ce médicament, prescrit aux femmes enceintes pendant 127 ans de temps de l'histoire de l'histoire humaine, a provoqué des malformations graves chez leurs enfants, mais aussi leur perte éventuelle. En France, la prudence est maximale. Pourtant, selon une étude française récente...

LES PETITS BONS

Grossesse et médicaments : la surconsommation des femmes françaises



La France fait partie des pays où la consommation de médicaments chez les femmes enceintes est la plus élevée, alors que souvent fortuitement déconseillée...

BFM TV

Les femmes enceintes consomment trop de médicaments, malgré les risques



D'après l'Agence du médicament (ANSM), 97% des femmes enceintes en France consomment des médicaments. Un chiffre trop élevé, d'après les recommandations d'une étude.

97% des femmes qui attendent un enfant ont consommé au moins un médicament durant leur grossesse. C'est le constat alarmant sur lequel l'Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM) veut attirer l'attention.

Europe 1

Les femmes enceintes consomment trop de médicaments, selon une étude de l'ANSM



Les femmes enceintes sont 97% à consommer au moins un médicament pendant leur grossesse, un chiffre bien trop élevé selon les conclusions d'une étude de l'Agence du médicament rendu publique vendredi.

francinfo

"Il n'y a pas de médicament anodin" pendant la grossesse : l'Agence du médicament accentue la prudence



L'Agence nationale de sécurité du médicament rappelle à la prudence dans son étude récente que la consommation de médicaments par les femmes enceintes est supérieure à la recommandation européenne.

Les femmes consomment trop de médicaments durant leur grossesse et cela inquiète l'Agence du médicament (ANSM). Le nombre moyen de médicaments...

20 minutes

Grossesse: L'ANSM alerte sur la consommation de médicaments des Françaises



Les Françaises enceintes de septième trimestre ont consommé 10 médicaments pendant leur grossesse, contre deux en moyenne en Europe.

LES FEMMES MAMAN

Grossesse : les Françaises consomment trop de médicaments !



Selon une récente étude de l'Inserm, les femmes françaises enceintes se placent parmi les plus grandes consommatrices de médicaments dans le monde, alors que leur prise est très souvent déconseillée pendant la grossesse.

Actualités

Les femmes enceintes consomment trop de médicaments (ANSM)



Fi info

- 1910 France: l'industrie et l'Europe...
- 1900 France: Christian Jacot démissionne...
- 1890 Culture: La Cité de la mode et de la beauté...
- 1880 France: Actu de la semaine...
- 1750 Politique: L'effacement de Macron...
- 1700 France: Macron annonce un projet de loi...
- 1500 France: Macron annonce un projet de loi...

CAC 40 3 400,20 +0,55%

assurland.com

Femmes enceintes et médicaments, un cocktail trop fréquent



97% des femmes enceintes prennent au moins un médicament.

Une surprescription de médicaments

L'Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM) veut attirer l'attention sur le fait que la consommation de médicaments pendant la grossesse n'est jamais anodin.

Mutualistes

Les femmes enceintes consomment trop de médicaments



En France, le nombre médian de médicaments prescrits aux femmes pendant leur grossesse est de neuf. Ce chiffre est beaucoup trop important pour l'Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM), qui appelle à la prudence.

Des risques pour l'enfant à naître

La grossesse est une période à risque... certains médicaments sont susceptibles de provoquer des effets sur le développement embryonnaire... après l'agence de régulation, s'il est de la grossesse, il faut être vigilant. Pour éviter les dangers, l'ANSM a donc mis en place des recommandations à destination des professionnels de santé. Elle précise que, si un médicament semble nécessaire, il faut au préalable discuter avec le médecin du rapport bénéfice/risque pour le patient et...

Annexe VI : Liste des codes CIM10 utilisés pour le repérage des principales pathologies observées au cours de la grossesse

Dans l'EGB, les codes ne sont renseignés qu'avec une granularité à 4 caractères dont le premier est une lettre qui renseigne l'organe touché puis les chiffres suivants viennent selon un principe d'arbre hiérarchique donner des précisions sur la pathologie. Deux chiffres suffisent pour un premier niveau de granularité, un troisième précise le stade de la maladie ou la présence de complications et le quatrième peut compléter l'information. Quand le code CIM-10 renseigné est à 3 caractères comme celui de la rupture prématurée des membranes en O42, cela signifie que nous avons inclus le code O42 « Rupture Prématurée des Membranes (RPM) » ainsi que tous les codes de granularité inférieure du O420 « Rupture prématurée des membranes, avec début du travail dans les 24 heures » à O429 « Rupture prématurée des membranes, sans précision ». Même s'il ne s'agit pas d'une pathologie, le fait qu'une grossesse soit multiple est un facteur de risque important d'accouchement prématuré et il nous est apparu important de l'inclure comme variable potentielle dans la construction des scores.

Pathologie	Code	Libellé
Grossesse multiple	Z372	Naissance gémellaire, jumeaux nés vivants
	Z373	Naissance gémellaire, l'un des jumeaux né vivant, l'autre mort-né
	Z374	Naissance gémellaire, jumeaux mort-nés
	Z375	Autres naissances multiples, tous nés vivants
	Z376	Autres naissances multiples, certains enfants nés vivants
	Z377	Autres naissances multiples, tous mort-nés
	O84	Accouchements multiples
	O30	Grossesse multiple
Diabète gestationnel	O244	Diabète sucré survenant au cours de la grossesse
Oligoamnios	O410	Oligoamnios
	P012	Fœtus et nouveau-né affectés par un oligoamnios
Grossesse extra-utérine	O00	Grossesse extra-utérine
	O367	Soins maternels pour grossesse abdominale avec fœtus viable
	P014	Fœtus et nouveau-né affectés par une grossesse extra-utérine
Hydramnios	O40	Hydramnios
	P013	Fœtus et nouveau-né affectés par un hydramnios
RPM	O42	Rupture prématurée des membranes
Menace d'accouchement prématuré	O600	Travail prématuré sans accouchement
	O601	Travail prématuré spontané avec accouchement prématuré
	O602	Travail prématuré spontané avec accouchement à terme

	O609	Travail prématuré avec accouchement à terme
	O470	Faux travail avant 37 semaines entières de gestation [MAP]
	O200	Menace d'avortement
Restriction de croissance intra-utérine	P05	Retard de croissance et malnutrition du fœtus
	Z364	Dépistage prénatal de retard de croissance du foetus par échographie et autres méthodes physiques
	O365	Soins maternels pour croissance insuffisante du foetus
Macrosomie	O366	Soins maternels pour croissance excessive du fœtus
	P081	Autres enfants gros pour l'âge gestationnel [Macrosomie foetale]
	O654	Dystocie due à une disproportion foeto-pelvienne, sans précision
Pathologies hypertensives	O11	Prééclampsie surajoutée à une hypertension chronique
	O13	Hypertension gestationnelle [liée à la grossesse]
	O14	Prééclampsie
	O15	Éclampsie
	O16	Hypertension de la mère, sans précision
Pathologies hémorragiques	O20	Hémorragie du début de la grossesse
	H113	Hémorragie conjonctivale
	H313	Hémorragie et rupture de la choroïde
	H356	Hémorragie rétinienne
	H431	Hémorragie du corps vitré
	H450	Hémorragie du corps vitré au cours de maladies classées ailleurs
	I60	Hémorragie sous-arachnoïdienne
	I61	Hémorragie intracérébrale
	I62	Autres hémorragies intracrâniennes non traumatiques
	K920	Hématémèse
	K921	Mélaena
	K922	Hémorragie gastro-intestinale, sans précision
	N92	Ménorragie, polyménorrhée et métrorragie
	N93	Autres saignements anormaux de l'utérus et du vagin
	O071	Échec d'une tentative d'avortement médical, compliqué d'une hémorragie retardée ou sévère
	O076	Échec d'une tentative d'avortement, autres et sans précision, compliqués d'une hémorragie retardée ou sévère
	O081	Hémorragie retardée ou sévère consécutive à un avortement, une grossesse extra-utérine et molaire
	O450	Décollement prématuré du placenta avec anomalie de la coagulation
	O46	Hémorragie précédant l'accouchement, non classée ailleurs
	O67	Travail et accouchement compliqués d'une hémorragie, non classée ailleurs
	O72	Hémorragie du post-partum
	P021	Foetus et nouveau-né affectés par d'autres formes de décollement et d'hémorragie placentaires
	R04	Hémorragie des voies respiratoires
R58	Hémorragie, non classée ailleurs	
D65	Coagulation intravasculaire disséminée [syndrome de défibrination]	
Hyperemesis gravidarum	O21	Vomissements incoercibles au cours de la grossesse
	R11	Nausées et vomissements
Cholestase	K710	Maladie toxique du foie avec cholestase

gravidique	O266	Affections hépatiques au cours de la grossesse, de l'accouchement et de la puerpéralité
Insuffisance rénale aiguë	N17	Insuffisance rénale aiguë
	O084	Insuffisance rénale consécutive à un avortement, une grossesse extra-utérine et molaire
	O904	Insuffisance rénale aiguë du post-partum
	I120	Néphropathie hypertensive, avec insuffisance rénale
	I131	Cardionéphropathie hypertensive, avec insuffisance rénale
Insuffisance hépatique aiguë	K711	Maladie toxique du foie avec nécrose hépatique
	K712	Maladie toxique du foie avec hépatite aiguë
	K720	Insuffisance hépatique aiguë et subaiguë
Pancréatite aiguë	K85	Pancréatite aiguë
Maladies thrombotiques	O22	Complications veineuses et hémorroïdes au cours de la grossesse
	I63	Infarctus cérébral
	I26	Embolie pulmonaire
	I24	Autres cardiopathies ischémiques aiguës
	I74	Embolie et thrombose artérielles
	I80	Phlébite et thrombophlébite
	I81	Thrombose de la veine porte
	I82	Autres embolies et thromboses veineuses
	O222	Thrombophlébite au cours de la grossesse
	O223	Phlébothrombose profonde au cours de la grossesse
	O225	Thrombose veineuse cérébrale au cours de la grossesse
	O870	Thrombophlébite superficielle au cours de la puerpéralité
	O871	Phlébothrombose profonde au cours de la puerpéralité
	O873	Thrombose veineuse cérébrale au cours de la puerpéralité
	O882	Embolie obstétricale
	G08	Phlébite et thrombophlébite intracrâniennes et intrarachidiennes
	K763	Infarctus hépatique
	N280	Ischémie et infarctus du rein
	D735	Infarctus de la rate
	I21	Infarctus aigu du myocarde
Mort fœtale in-utero	O364	Soins maternels pour mort intra-utérine du fœtus
	O021	Rétention d'un fœtus mort in utero
	P95	Mort fœtale
	O312	Poursuite de la grossesse après mort intra-utérine d'un ou plusieurs fœtus
Colique néphrétique	N20	Calcul du rein et de l'uretère
	N21	Calcul des voies urinaires inférieures
	N22	Calcul des voies urinaires au cours de maladies classées ailleurs
	N23	Colique néphrétique, sans précision
Fausse couche spontanée	O03	Avortement spontané
	O311	Poursuite de la grossesse après avortement d'un ou plusieurs fœtus
Infection	F024	Démence de la maladie due au virus de l'immunodéficience humaine [VIH] (B22.0)
	D762	Syndrome hémophagocytaire associé à une infection
	D823	Déficit immunitaire avec réponse héréditaire anormale au virus

	d'Epstein-Barr
E033	Hypothyroïdie post-infectieuse
I301	Péricardite infectieuse
I521	Autres cardiopathies au cours d'autres maladies infectieuses et parasitaires classées ailleurs
I321	Péricardite au cours d'autres maladies infectieuses et parasitaires classées ailleurs
I330	Endocardite infectieuse (aiguë et subaiguë)
I400	Myocardite infectieuse
I412	Myocardite au cours d'autres maladies infectieuses et parasitaires classées ailleurs
I430	Myocardiopathie au cours de maladies infectieuses et parasitaires classées ailleurs
H320	Affections chorio-rétiniennes au cours de maladies infectieuses et parasitaires classées ailleurs
H3200	Rétinite à cytomégalovirus (B25.8)
H3208	Affections chorio-rétiniennes au cours d'autres maladies infectieuses et parasitaires classées ailleurs
H603	Autres otites externes infectieuses
H605	Otite externe aiguë, (non infectieuse)
H611	Affections non infectieuses du pavillon de l'oreille
G940	Hydrocéphalie au cours de maladies infectieuses et parasitaires classées ailleurs (A00-B99)
H011	Dermatoses non infectieuses de la paupière
H031	Atteinte de la paupière au cours d'autres maladies infectieuses classées ailleurs
H131	Conjonctivite au cours de maladies infectieuses et parasitaires classées ailleurs
H191	Kératite et kératoconjonctivite dues au virus de l'herpès (B00.5)
H192	Kératite et kératoconjonctivite au cours d'autres maladies infectieuses et parasitaires classées ailleurs
H220	Iridocyclite au cours de maladies infectieuses et parasitaires classées ailleurs
G02	Méningite au cours d'autres maladies infectieuses et parasitaires classées ailleurs
G020	Méningite au cours d'infections virales classées ailleurs
G028	Méningite au cours d'autres maladies infectieuses et parasitaires précisées classées ailleurs
G050	Encéphalite, myélite et encéphalomyélite au cours d'infections bactériennes classées ailleurs
G051	Encéphalite, myélite et encéphalomyélite au cours d'infections virales classées ailleurs
G052	Encéphalite, myélite et encéphalomyélite au cours d'autres maladies infectieuses et parasitaires classées ailleurs
G531	Paralysie de plusieurs nerfs crâniens au cours de maladies infectieuses et parasitaires classées ailleurs (A00-B99)
H623	Otite externe au cours d'autres maladies infectieuses et parasitaires classées ailleurs
H750	Mastoïdite au cours de maladies infectieuses et parasitaires classées ailleurs

H940	Névrite acoustique au cours de maladies infectieuses et parasitaires classées ailleurs
B97	Virus, cause de maladies classées dans d'autres chapitres
B970	Adénovirus, cause de maladies classées dans d'autres chapitres
B971	Entérovirus, cause de maladies classées dans d'autres chapitres
B972	Coronavirus, cause de maladies classées dans d'autres chapitres
B973	Rétrovirus, cause de maladies classées dans d'autres chapitres
B974	Virus respiratoire syncytial, cause de maladies classées dans d'autres chapitres
B975	Réovirus, cause de maladies classées dans d'autres chapitres
B976	Parvovirus, cause de maladies classées dans d'autres chapitres
B977	Papilovirus, cause de maladies classées dans d'autres chapitres
B978	Autres virus, cause de maladies classées dans d'autres chapitres
B98	Autres agents infectieux précisés, cause de maladies classées dans d'autres chapitres
B99	Maladies infectieuses, autres et non précisées
G630	Polynévrite au cours de maladies infectieuses et parasitaires classées ailleurs
G734	Myopathie au cours de maladies infectieuses et parasitaires classées ailleurs
B71	Autres infections à cestodes
B718	Autres infections par cestodes, précisées
B94	Séquelles de maladies infectieuses et parasitaires, autres et non précisées
B948	Séquelles d'autres maladies infectieuses et parasitaires précisées
B949	Séquelles de maladie infectieuse ou parasitaire, sans précision
B963	Haemophilus influenzae, cause de maladies classées dans d'autres chapitres
A492	Infection à Haemophilus influenzae, siège non précisé
A498	Autres infections bactériennes, siège non précisé
A542	Pelvipéritonite gonococcique et autres infections génito-urinaires gonococciques
A548	Autres infections gonococciques
A56	Autres infections à Chlamydia transmises par voie sexuelle
A60	Infection ano-génitale par le virus de l'herpès [herpes simplex]
A600	Infection des organes génitaux et de l'appareil génito-urinaire par le virus de l'herpès
A601	Infection de la marge cutanée de l'anus et du rectum, par le virus de l'herpès
A609	Infection ano-génitale par le virus de l'herpès, sans précision
A69	Autres infections à spirochètes
A691	Autres infections dites de Vincent
A698	Autres infections à spirochètes précisées
A74	Autres infections à Chlamydia
A748	Autres infections à Chlamydia précisées
A800	Poliomyélite paralytique aiguë, associée au virus vaccinal
A801	Poliomyélite paralytique aiguë, virus sauvage importé
A802	Poliomyélite paralytique aiguë, virus sauvage indigène
A81	Infections atypiques à virus, du système nerveux central
A818	Autres infections atypiques à virus, du système nerveux central

A819	Infection atypique à virus, du système nerveux central, sans précision
A836	Maladie à virus de Rocio
A850	Encéphalite à entérovirus (G05.1*)
A851	Encéphalite à adénovirus (G05.1*)
A870	Méningite à entérovirus (G02.0*)
A871	Méningite à adénovirus (G02.0)
A88	Autres infections virales du système nerveux central, non classées ailleurs
A880	Fièvre exanthémateuse à entérovirus [exanthème de Boston]
A888	Autres infections virales précisées du système nerveux central
A91	Fièvre hémorragique due au virus de la dengue
A921	Fièvre due au virus O'nyong-nyong
A923	Fièvre due au virus West-Nile
A96	Fièvre hémorragique à arénavirus
A968	Autres fièvres hémorragiques à arénavirus
A969	Fièvre hémorragique à arénavirus, sans précision
A984	Maladie à virus Ebola
B00	Infections par le virus de l'herpès [herpes simplex]
B001	Dermite vésiculaire due au virus de l'herpès
B002	Gingivo-stomatite et pharyngo-amygdalite due au virus de l'herpès
B003	Méningite due au virus de l'herpès (G02.0*)
B004	Encéphalite due au virus de l'herpès (G05.1*)
B005	Affections oculaires dues au virus de l'herpès
B007	Maladie disséminée due au virus de l'herpès
B008	Autres formes d'infection due au virus de l'herpès
B009	Infection due au virus de l'herpès, sans précision
B08	Autres infections virales caractérisées par des lésions cutanéomuqueuses, non classées ailleurs
B080	Autres infections à orthopoxvirus
B083	Érythème infectieux [cinquième maladie] [mégalérythème épiémique]
B084	Stomatite vésiculaire avec exanthème, due à un entérovirus
B085	Pharyngite vésiculaire due à un entérovirus
B088	Autres infections virales précisées, caractérisées par des lésions cutanéomuqueuses
B170	(Sur)infection aiguë par agent delta d'un sujet porteur de l'hépatite B
B20	Immunodéficience humaine virale [VIH], à l'origine de maladies infectieuses et parasitaires
B200	Maladie par VIH à l'origine d'une infection mycobactérienne
B201	Maladie par VIH à l'origine d'autres infections bactériennes
B202	Maladie par VIH à l'origine d'infections à cytomégalovirus
B203	Maladie par VIH à l'origine d'autres infections virales
B207	Maladie par VIH à l'origine d'infections multiples
B208	Maladie par VIH à l'origine d'autres maladies infectieuses et parasitaires
B209	Maladie par VIH à l'origine d'une maladie infectieuse ou parasitaire non précisée
B230	Syndrome d'infection aiguë par VIH
B25	Maladie à cytomégalovirus
B250	Pneumopathie à cytomégalovirus (J17.1*)
B251	Hépatite à cytomégalovirus (K77.0*)

B252	Pancréatite à cytomégalovirus (K87.1*)
B258	Autres maladies à cytomégalovirus
B259	Maladie à cytomégalovirus, sans précision
B27	Mononucléose infectieuse
B270	Mononucléose due à herpèsvirus gamma
B271	Mononucléose à cytomégalovirus
B278	Autres mononucléoses infectieuses
B279	Mononucléose infectieuse, sans précision
B300	Kératoconjonctivite due à un adénovirus (H19.2*)
B301	Conjonctivite due à un adénovirus (H13.1*)
B33	Autres maladies à virus, non classées ailleurs
B333	Infections à rétrovirus, non classées ailleurs
B334	Syndrome (cardio-)pulmonaire à virus Hanta [hantavirus] [SPH] [SCPH] (J17.1*)
B338	Autres maladies à virus précisées
B348	Autres infections virales, siège non précisé
A028	Autres infections précisées à Salmonella
A04	Autres infections intestinales bactériennes
A044	Autres infections intestinales à Escherichia coli
A048	Autres infections intestinales bactériennes précisées
A068	Autres localisations d'une infection amibienne
A08	Infections virales intestinales et autres infections intestinales précisées
A080	Entérite à rotavirus
A082	Entérite à adénovirus
A085	Autres infections intestinales précisées
A09	Autres gastroentérites et colites d'origine infectieuse et non précisée
A090	Gastroentérites et colites d'origine infectieuse, autres et non précisées
A157	Primo-infection tuberculeuse de l'appareil respiratoire, avec confirmation bactériologique et histologique
A167	Primo-infection tuberculeuse de l'appareil respiratoire, (sans mention de confirmation bactériologique ou histologique)
A318	Autres infections à mycobactéries atypiques
A398	Autres infections à méningocoques
A413	Sepsis à Haemophilus influenzae
I681	Artérite cérébrale au cours de maladies infectieuses et parasitaires
I89	Autres atteintes non infectieuses des vaisseaux et des ganglions lymphatiques
I898	Autres atteintes non infectieuses précisées des vaisseaux et des ganglions lymphatiques
I899	Atteinte non infectieuse des vaisseaux et des ganglions lymphatiques, sans précision
I981	Troubles cardio-vasculaires au cours d'autres maladies infectieuses et parasitaires classées ailleurs
J068	Autres infections aiguës des voies respiratoires supérieures, à localisations multiples
J09	Grippe, à virus aviaire identifié
J10	Grippe, à autre virus grippal identifié
J100	Grippe avec pneumopathie, autre virus grippal identifié
J101	Grippe avec d'autres manifestations respiratoires, autre virus grippal identifié

J108	Grippe avec d'autres manifestations, autre virus grippal identifié
J11	Grippe, virus non identifié
J110	Grippe avec pneumopathie, virus non identifié
J111	Grippe avec d'autres manifestations respiratoires, virus non identifié
J118	Grippe avec d'autres manifestations, virus non identifié
J121	Pneumopathie due au virus respiratoire syncytial [VRS]
J122	Pneumopathie due au virus paragrippaux
J123	Pneumonie due à métapneumovirus humain
J13	Pneumonie due à Streptococcus pneumoniae
J14	Pneumopathie due à Haemophilus influenzae
B66	Autres infections par douves [distomatoses]
B668	Autres infections par douves précisées
J680	Bronchite et pneumopathie dues à des agents chimiques, des émanations, des fumées et des gaz
M018	Arthrite au cours d'autres maladies infectieuses et parasitaires classées ailleurs
M0180	Arthrite au cours d'autres maladies infectieuses et parasitaires classées ailleurs - Sièges multiples
M0181	Arthrite au cours d'autres maladies infectieuses et parasitaires classées ailleurs - Articulations acromio-claviculaire, scapulo-humérale, et sterno-claviculaire
M0182	Arthrite au cours d'autres maladies infectieuses et parasitaires classées ailleurs - Articulation du coude
M0183	Arthrite au cours d'autres maladies infectieuses et parasitaires classées ailleurs - Articulation du poignet
M0184	Arthrite au cours d'autres maladies infectieuses et parasitaires classées ailleurs - Articulations de la main
M0185	Arthrite au cours d'autres maladies infectieuses et parasitaires classées ailleurs - Articulations de la hanche et sacro-iliaque
M0186	Arthrite au cours d'autres maladies infectieuses et parasitaires classées ailleurs - Articulation du genou
M0187	Arthrite au cours d'autres maladies infectieuses et parasitaires classées ailleurs - Articulations de la cheville et du pied
M0188	Arthrite au cours d'autres maladies infectieuses et parasitaires classées ailleurs - Autres articulations
M0189	Arthrite au cours d'autres maladies infectieuses et parasitaires classées ailleurs - Siège non précisé
M01	Arthrites infectieuses directes au cours de maladies infectieuses et parasitaires classées ailleurs
K52	Autres gastro-entérites et colites non infectieuses
K528	Autres gastro-entérites et colites non infectieuses précisées
K529	Gastro-entérite et colite non infectieuses, sans précision
K67	Atteintes péritonéales au cours de maladies infectieuses classées ailleurs
K678	Autres atteintes péritonéales au cours de maladies infectieuses classées ailleurs
J16	Pneumopathie due à d'autres micro-organismes infectieux, non classée ailleurs
J168	Pneumopathie due à d'autres micro-organismes infectieux
J20	Bronchite aiguë

J200	Bronchite aiguë due à <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
J201	Bronchite aiguë due à <i>Haemophilus influenzae</i>
J202	Bronchite aiguë due à des stéptocoques
J203	Bronchite aiguë due au virus Coxsackie
J204	Bronchite aiguë due aux virus paragrippaux
J205	Bronchite aiguë due au virus respiratoire syncytial [VRS]
J206	Bronchite aiguë due à des rhinovirus
J207	Bronchite aiguë due à des virus ECHO
J208	Bronchite aiguë due à d'autres micro-organismes précisés
J209	Bronchite aiguë, sans précision
J210	Bronchiolite aiguë due au virus respiratoire syncytial [VRS]
J211	Bronchiolite aiguë due à métagneumovirus humain
J40	Bronchite, (non précisée comme aiguë ou chronique)
J41	Bronchite chronique simple et mucopurulente
J410	Bronchite chronique simple
J411	Bronchite chronique mucopurulente
J418	Bronchite chronique simple et mucopurulente
J42	Bronchite chronique, sans précision
J440	Maladie pulmonaire obstructive chronique avec infection aiguë des voies respiratoires inférieures
K93820	Colite à cytomégalo­virus (B25.8)
K93830	Infection du rectum par le virus de l'herpès (A60.1)
K93840	Infection de l'anus par le virus de l'herpès (A60.1)
L08	Autres infections localisées de la peau et du tissu cellulaire sous-cutané
L088	Autres infections localisées précisées de la peau et du tissu cellulaire sous-cutané
L303	Dermite infectée
M03	Arthropathies post-infectieuses et réactionnelles au cours de maladies classées ailleurs
M031	Arthropathie syphilitique post-infectieuse
M0310	Arthropathie syphilitique post-infectieuse - Sièges multiples
M0311	Arthropathie syphilitique post-infectieuse - Articulations acromio-claviculaire, scapulo-humérale, et sterno-claviculaire
M0312	Arthropathie syphilitique post-infectieuse - Articulation du coude
M0313	Arthropathie syphilitique post-infectieuse - Articulation du poignet
M0314	Arthropathie syphilitique post-infectieuse - Articulations de la main
M0315	Arthropathie syphilitique post-infectieuse - Articulations de la hanche et sacro-iliaque
M0316	Arthropathie syphilitique post-infectieuse - Articulation du genou
M0317	Arthropathie syphilitique post-infectieuse - Articulations de la cheville et du pied
M0318	Arthropathie syphilitique post-infectieuse - Autres articulations
M0319	Arthropathie syphilitique post-infectieuse - Siège non précisé
M032	Autres arthropathies post-infectieuses au cours de maladies classées ailleurs
M0320	Autres arthropathies post-infectieuses au cours de maladies classées ailleurs - Sièges multiples
M0321	Autres arthropathies post-infectieuses au cours de maladies classées ailleurs - Articulations acromio-claviculaire, scapulo-humérale, et sterno-claviculaire

M0322	Autres arthropathies post-infectieuses au cours de maladies classées ailleurs - Articulation du coude
M0323	Autres arthropathies post-infectieuses au cours de maladies classées ailleurs - Articulation du poignet
M0324	Autres arthropathies post-infectieuses au cours de maladies classées ailleurs - Articulations de la main
M0325	Autres arthropathies post-infectieuses au cours de maladies classées ailleurs - Articulations de la hanche et sacro-iliaque
M0326	Autres arthropathies post-infectieuses au cours de maladies classées ailleurs - Articulation du genou
M0327	Autres arthropathies post-infectieuses au cours de maladies classées ailleurs - Articulations de la cheville et du pied
M0328	Autres arthropathies post-infectieuses au cours de maladies classées ailleurs - Autres articulations
M0329	Autres arthropathies post-infectieuses au cours de maladies classées ailleurs - Siège non précisé
K770	Atteintes hépatiques au cours de maladies infectieuses et parasitaires classées ailleurs
K8700	Cholangite à cytomégalovirus (B25.8)
M4939	Spondylopathie au cours d'autres maladies infectieuses et parasitaires classées ailleurs - Localisation vertébrale non précisée
M600	Myosite infectieuse
M6000	Myosite infectieuse - Sièges multiples
M6001	Myosite infectieuse - Région scapulaire
M6002	Myosite infectieuse - Bras
M6003	Myosite infectieuse - Avant-bras
M6004	Myosite infectieuse - Main
M6005	Myosite infectieuse - Région pelvienne et cuisse
M6006	Myosite infectieuse - Jambe
M6007	Myosite infectieuse - Cheville et pied
M6008	Myosite infectieuse - Autres localisations
M6009	Myosite infectieuse - Siège non précisé
M493	Spondylopathie au cours d'autres maladies infectieuses et parasitaires classées ailleurs
M4930	Spondylopathie au cours d'autres maladies infectieuses et parasitaires classées ailleurs - Localisations vertébrales multiples
M4931	Spondylopathie au cours d'autres maladies infectieuses et parasitaires classées ailleurs - Région occipito-atloïdo-axoïdienne
M4932	Spondylopathie au cours d'autres maladies infectieuses et parasitaires classées ailleurs - Région cervicale
M4933	Spondylopathie au cours d'autres maladies infectieuses et parasitaires classées ailleurs - Région cervico-dorsale
M4934	Spondylopathie au cours d'autres maladies infectieuses et parasitaires classées ailleurs - Région dorsale
M4935	Spondylopathie au cours d'autres maladies infectieuses et parasitaires classées ailleurs - Région dorso-lombaire
M4936	Spondylopathie au cours d'autres maladies infectieuses et parasitaires classées ailleurs - Région lombaire
M4937	Spondylopathie au cours d'autres maladies infectieuses et parasitaires classées ailleurs - Région lombo-sacrée

M4938	Spondylopathie au cours d'autres maladies infectieuses et parasitaires classées ailleurs - Région sacrée et sacro-coccygienne
M711	Autres bursites infectieuses
M7110	Autres bursites infectieuses - Sièges multiples
M7111	Autres bursites infectieuses - Région scapulaire
M7112	Autres bursites infectieuses - Bras
M7113	Autres bursites infectieuses - Avant-bras
M7114	Autres bursites infectieuses - Main
M7115	Autres bursites infectieuses - Région pelvienne et cuisse
M7116	Autres bursites infectieuses - Jambe
M7117	Autres bursites infectieuses - Cheville et pied
M7118	Autres bursites infectieuses - Autres localisations
M7119	Autres bursites infectieuses - Siège non précisé
M465	Autres spondylopathies infectieuses
M4650	Autres spondylopathies infectieuses - Localisations vertébrales multiples
M4651	Autres spondylopathies infectieuses - Région occipito-atloïdo-axoïdienne
M4652	Autres spondylopathies infectieuses - Région cervicale
M4653	Autres spondylopathies infectieuses - Région cervico-dorsale
M4654	Autres spondylopathies infectieuses - Région dorsale
M4655	Autres spondylopathies infectieuses - Région dorso-lombaire
M4656	Autres spondylopathies infectieuses - Région lombaire
M4657	Autres spondylopathies infectieuses - Région lombo-sacrée
M4658	Autres spondylopathies infectieuses - Région sacrée et sacro-coccygienne
M4659	Autres spondylopathies infectieuses - Localisation vertébrale non précisée
M631	Myosite au cours d'infections parasitaires et à protozoaires classées ailleurs
M632	Myosite au cours d'autres maladies infectieuses classées ailleurs
M651	Autres (téno)synovites infectieuses
M6510	Autres (téno)synovites infectieuses - Sièges multiples
M6511	Autres (téno)synovites infectieuses - Région scapulaire
M6512	Autres (téno)synovites infectieuses - Bras
M6513	Autres (téno)synovites infectieuses - Avant-bras
M6514	Autres (téno)synovites infectieuses - Main
M6515	Autres (téno)synovites infectieuses - Région pelvienne et cuisse
M6516	Autres (téno)synovites infectieuses - Jambe
M6517	Autres (téno)synovites infectieuses - Cheville et pied
M6518	Autres (téno)synovites infectieuses - Autres localisations
M6519	Autres (téno)synovites infectieuses - Siège non précisé
N080	Glomérulopathie au cours de maladies infectieuses et parasitaires classées ailleurs
N110	Pyélonéphrite (non obstructive chronique) associée à un reflux
N111	Pyélonéphrite obstructive (chronique)
N431	Hydrocèle infectée
N160	Maladie rénale tubulo-interstitielle au cours de maladies infectieuses et parasitaires classées ailleurs
N291	Autres affections du rein et de l'uretère au cours de maladies

	infectieuses et parasitaires classées ailleurs
N351	Rétrécissement urétral post-infectieux, non classé ailleurs
O753	Autres infections au cours du travail
O86	Autres infections puerpérales
O861	Autres infections des voies génitales, après accouchement
O863	Autres infections des voies génito-urinaires, après accouchement
O868	Autres infections puerpérales précisées
N770	Ulcération de la vulve au cours de maladies infectieuses et parasitaires classées ailleurs
N771	Vaginite, vulvite et vulvo-vaginite au cours de maladies infectieuses et parasitaires classées ailleurs
M901	Périostite au cours d'autres maladies infectieuses classées ailleurs
M9010	Périostite au cours d'autres maladies infectieuses classées ailleurs - Sièges multiples
M9011	Périostite au cours d'autres maladies infectieuses classées ailleurs - Région scapulaire
M9012	Périostite au cours d'autres maladies infectieuses classées ailleurs - Bras
M9013	Périostite au cours d'autres maladies infectieuses classées ailleurs - Avant-bras
M9014	Périostite au cours d'autres maladies infectieuses classées ailleurs - Main
M9015	Périostite au cours d'autres maladies infectieuses classées ailleurs - Région pelvienne et cuisse
M9016	Périostite au cours d'autres maladies infectieuses classées ailleurs - Jambe
M9017	Périostite au cours d'autres maladies infectieuses classées ailleurs - Cheville et pied
M9018	Périostite au cours d'autres maladies infectieuses classées ailleurs - Autres localisations
M9019	Périostite au cours d'autres maladies infectieuses classées ailleurs - Siège non précisé
M902	Ostéopathie au cours d'autres maladies infectieuses classées ailleurs
M9020	Ostéopathie au cours d'autres maladies infectieuses classées ailleurs - Sièges multiples
M9021	Ostéopathie au cours d'autres maladies infectieuses classées ailleurs - Région scapulaire
M9022	Ostéopathie au cours d'autres maladies infectieuses classées ailleurs - Bras
M9023	Ostéopathie au cours d'autres maladies infectieuses classées ailleurs - Avant-bras
M9024	Ostéopathie au cours d'autres maladies infectieuses classées ailleurs - Main
M9025	Ostéopathie au cours d'autres maladies infectieuses classées ailleurs - Région pelvienne et cuisse
M9026	Ostéopathie au cours d'autres maladies infectieuses classées ailleurs - Jambe
M9027	Ostéopathie au cours d'autres maladies infectieuses classées ailleurs - Cheville et pied
M9028	Ostéopathie au cours d'autres maladies infectieuses classées ailleurs -

	Autres localisations
M9029	Ostéopathie au cours d'autres maladies infectieuses classées ailleurs - Siège non précisé
P783	Diarrhée (non infectieuse) néonatale
O030	Avortement spontané incomplet, compliqué d'une infection de l'appareil génital et des organes pelviens
O035	Avortement spontané complet ou sans précision, compliqué d'une infection de l'appareil génital et des organes pelviens
O040	Avortement médical incomplet, compliqué d'une infection de l'appareil génital et des organes pelviens
O045	Avortement médical complet ou sans précision, compliqué d'une infection de l'appareil génital et des organes pelviens
O050	Autres formes d'avortement incomplet, compliqué d'une infection de l'appareil génital et des organes pelviens
O055	Autres formes d'avortement complet ou sans précision, compliqué d'une infection de l'appareil génital et des organes pelviens
O060	Avortement sans précision, incomplet, compliqué d'une infection de l'appareil génital et des organes pelviens
O065	Avortement sans précision, complet ou sans précision, compliqué d'une infection de l'appareil génital et des organes pelviens
O070	Échec d'une tentative d'avortement médical, compliqué d'une infection de l'appareil génital et des organes pelviens
O075	Échec d'une tentative d'avortement, autres et sans précision, compliqués d'une infection de l'appareil génital et des organes pelviens
P351	Infection congénitale à cytomégalovirus
P368	Autres infections bactériennes du nouveau-né
P37	Autres maladies infectieuses et parasitaires congénitales
P378	Autres maladies infectieuses et parasitaires congénitales précisées
P379	Maladie infectieuse ou parasitaire congénitale, sans précision
P39	Autres infections spécifiques de la période périnatale
P390	Mastite infectieuse néonatale
P398	Autres infections spécifiques précisées de la période périnatale
P582	Ictère néonatal dû à une infection
R650	Syndrome de réponse inflammatoire systémique d'origine infectieuse sans défaillance d'organe
R651	Syndrome de réponse inflammatoire systémique d'origine infectieuse avec défaillance d'organe
R652	Syndrome de réponse inflammatoire systémique d'origine non infectieuse sans défaillance d'organe
R653	Syndrome de réponse inflammatoire systémique d'origine non infectieuse avec défaillance d'organe
R75	Mise en évidence par des examens de laboratoire du virus de l'immunodéficience humaine [VIH]
T37	Intoxication par d'autres anti-infectieux et antiparasitaires systémiques
T378	Intoxication par autres anti-infectieux et antiparasitaires systémiques précisés
T379	Intoxication par anti-infectieux et anti-parasitaire systémiques, sans précision
O987	Maladie due au virus de l'immunodéficience humaine [VIH], compliquant la grossesse, l'accouchement et la puerpéralité

O988	Autres maladies infectieuses et parasitaires de la mère compliquant la grossesse, l'accouchement et la puerpéralité
O989	Maladie infectieuse ou parasitaire de la mère compliquant la grossesse, l'accouchement et la puerpéralité, sans précision
P002	Foetus et nouveau-né affectés par des maladies infectieuses et parasitaires de la mère
P027	Foetus et nouveau-né affectés par une chorio-amnionite
Z717	Conseil à propos du virus de l'immunodéficience humaine [VIH]
Z830	Antécédents familiaux de maladie due au virus de l'immunodéficience humaine [VIH]
Z831	Antécédents familiaux d'autres maladies infectieuses et parasitaires
Z861	Antécédents personnels de maladies infectieuses et parasitaires
Z883	Antécédents personnels d'allergie à d'autres agents anti-infectieux
Z11	Examen spécial de dépistage de maladies infectieuses et parasitaires
Z110	Examen spécial de dépistage de maladies infectieuses intestinales
Z113	Examen spécial de dépistage des infections dont le mode de transmission est essentiellement sexuel
Z114	Examen spécial de dépistage du virus de l'immunodéficience humaine [VIH]
Z115	Examen spécial de dépistage d'autres maladies à virus
Z118	Examen spécial de dépistage d'autres maladies infectieuses et parasitaires
Z119	Examen spécial de dépistage de maladies infectieuses et parasitaires, sans précision
Z200	Sujets en contact avec et exposés à des maladies infectieuses intestinales
Z202	Sujets en contact avec et exposés à des infections dont le mode de transmission est essentiellement sexuel
Z206	Sujets en contact avec et exposés au virus de l'immunodéficience humaine [VIH]
Z21	Infection asymptomatique par le virus de l'immunodéficience humaine [VIH]
Z22	Sujet porteur de germes responsables d'une maladie infectieuse
Z221	Sujet porteur d'autres maladies intestinales infectieuses
Z226	Sujet porteur d'une infection à virus lymphotrope des lymphocytes T humains de type 1 [HTLV-1]
Z228	Sujet porteur d'autres maladies infectieuses
Z229	Sujet porteur d'une maladie infectieuse, sans précision
Y41	Effets indésirables des autres anti-infectieux et antiparasitaires systémiques
Y418	Effets indésirables d'autres anti-infectieux et antiparasitaires systémiques précisés au cours de leur usage thérapeutique
Y419	Effets indésirables d'un anti-infectieux et antiparasitaire systémiques, sans précision au cours de son usage thérapeutique
Z26	Nécessité d'une vaccination contre d'autres maladies infectieuses uniques
Z268	Nécessité d'une vaccination contre d'autres maladies infectieuses uniques précisées
Z269	Nécessité d'une vaccination (contre une maladie infectieuse, sans précision)

	Z27	Nécessité d'une vaccination associée contre plusieurs maladies infectieuses
	Z278	Nécessité d'une vaccination contre d'autres associations de maladies infectieuses
	Z279	Nécessité d'une vaccination associée contre plusieurs maladies infectieuses, sans précision
	O98	Maladies infectieuses et parasitaires de la mère classées ailleurs mais compliquant la grossesse, l'accouchement et la puerpéralité
	Y560	Effets indésirables des médicaments antifongiques, anti-infectieux et anti-inflammatoires pour application locale, non classés ailleurs au cours de leur usage thérapeutique
	T490	Intoxication par médicaments antifongiques, anti-infectieux et anti-inflammatoires à usage topique, non classés ailleurs

Annexe VII : Synthèse de la revue de littérature pour les 81 signaux générés par les différentes méthodes.

Drugs	Year	Author	Journal	Result
Paracetamol	2005	Czeizel et al.	Paediatric and Perinatal Epidemiology	"Significant reduction in the proportion of preterm birth (3.5% vs. 9.2%) (adjusted P = 0.01)"
	2013	Thiele et al.	Journal of Reproductive Immunology	"Insights on an increased risk for pregnancy complications such as miscarriage, stillbirth, preterm birth or fetal malformations upon APAP exposure are rather ambiguous."
	2009	Rebordosa et al.	International Journal of Epidemiology	"The risk of preterm birth was increased in mothers with pre-eclampsia (HR¼1.55, 95% CI: 1.16–2.07) but not in women without pre-eclampsia (HR¼1.08, 95% CI: 0.97–1.20)."
Phloroglucinol	2002	Carbonne et al.	Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction	"Aucune étude contrôlée n'a évalué l'efficacité du phloroglucinol (Spasfon®) ni de l'alvérine (Spasmavérine®), pourtant volontiers utilisés pour tenter de maîtriser une activité utérine jugée excessive."
Amoxicilin	2003	Jepsen et al.	British Journal of Clinical Pharmacology	"preterm delivery 0.77 (95% CI 0.49, 1.21)"
Cough suppressants	NA			
Tixocortol	NA			
Salbutamol	2013	Lim et al.	Australian Prescriber	"Salbutamol and terbutaline are safe to use during pregnancy"
	2001	Phupong et al.	Journal of the Medical Association of Thailand	"Oral salbutamol proved to be another effective method that inhibits preterm labor"
Folic acid	2015	Martinussen et al .	European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology	"not statistically significant risk for preterm birth (adjusted OR 1.9 with 95% CI 0.9-4.0)"
	2016	Saccone et al.	European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology	" similar rate of PTB <37 weeks (22.6% vs 22.9%; RR 0.99, 95% CI 0.82-1.18), PTB<34 weeks (7.1% vs 8.7%; RR 0.77, 95% CI 0.55-1.09)"
	2017	Zhang et al.	Reproductive Toxicology (Elmsford, N.Y.)	"The association of FA and PTD was significant when supplement initiated after pregnancy (RR=0.68, 95%CI, 0.52-0.90)"
Paraffin	2012	Trottier et al.	Canadian Family Physician	"they are not expected to be associated with an increased risk of congenital anomalies."

Chlorhexidine	NA			
Macrogol	2016	Gharehbaghi et al.	Zeitschrift Fur Geburtshilfe Und Neonatologie	"lack of studies than of evidence-based information."
Betamethasone	2016	kemp et al.	Human Reproduction Update	"the antenatal administration of corticosteroids to expectant mothers in anticipation of preterm birth is one of the most important advances in perinatal medicine"
Amoxicilin and enzym inhibitor	2003	Jepsen et al.	British Journal of Clinical Pharmacology	"preterm delivery 0.77 (95% CI 0.49, 1.21)"
Nicardipine	2002	Carbonne et al.	Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction	
Esomeprazole	1998	Lalkin et al.	American Journal of Obstetrics and Gynecology	"Birth weight, gestational age at delivery, preterm deliveries, and neonatal complications were comparable among the three groups."
Cefixime	2003	Kigozi et al.	American Journal of Obstetrics and Gynecology	"preterm birth rate (relative risk, 1.28; 95% CI, 0.81-2.02)"
Nifedipine	2002	Carbonne et al.	Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction	
Metronidazole	2015	Sheehy et al.	Current Drug Safety	"Benefit of metronidazole in the reduction of preterm birth was demonstrated for the combination of this medication with other antibiotics."
	2003	Kigozi et al.	American Journal of Obstetrics and Gynecology	"preterm birth rate (relative risk, 1.28; 95% CI, 0.81-2.02)"
	2012	Subramaniam et al.	Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology	"trials evaluating antibiotic treatment to prevent preterm birth have yielded mixed results regarding any benefit."
Metoclopramide	2009	Matok et al.	The New England Journal of Medicine	"preterm delivery (6.3% and 5.9%; odds ratio, 1.15; 95% CI, 0.99 to 1.34)"
	2012	Berkovitch et al.	American Journal of Perinatology	"Women in the metoclopramide group had a significantly higher rate of premature births (8.1%) as compared with the control group (2.4%) (p = 0.02, relative risk = 3.37, 95% confidence interval 1.12-10.12)"
Hydroxyzine	2017	Brzezińska-Wcisło et al.	Advances in Dermatology and Allergology	"Those drugs can cause an oxytocin effect, stimulating uterine contractions what can lead to premature birth"

	2009	Calderon-Margalit et al.	American journal of obstetrics and gynecology	"women who used hydroxyzine alone (n=76) had no substantially increased risk for preterm delivery (adjusted OR=1.19; 95% CI: 0.57–2.50)"
Insulin	1997	Bar-Hava et al.	European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology	"no difference in the incidence of preterm delivery between the insulin-treated patients and diet-controlled patients (6.5% Vs 5.4%. respectively)"
	1982	Roversi et al.	Journal of Perinatal Medicine	"The incidence of PD due to spontaneous labor is 6.7% (7.1% in gestational and 6.1% in clinical diabetes), i.e. no difference from PD rate in general."
Aspirin	2015	Silver et al.	Obstetrics and gynecology	"Preterm birth rates were 4.1% (22/535 low-dose aspirin) and 5.7% (31/543 placebo) (RR = 0.72, 95% CI 0.42 to 1.23)"
	2018	Andrikopoulou et al.	American journal of obstetrics and gynecology	"The rate of spontaneous preterm birth <34 weeks was 1.03% (n = 13) and 2.34% (n = 30) in the low-dose aspirin and placebo group, respectively (odds ratio, 0.43, 95% confidence interval, 0.26-0.84)"
Domperidone	2013	Choi et al.	Journal of Obstetrics and Gynaecology: The Journal of the Institute of Obstetrics and Gynaecology	"Fetal outcomes including gestational age at birth, birth weight and length, head circumference at birth, and 1- and 5-min Apgar score were similar in the two study groups."
Metopimazine	2013		Prescrire	"Pas de recherche épidémiologique"
Codeine	2011	Nezvalová-Henriksen et al.	European Journal of Clinical Pharmacology	"No significant associations with other adverse pregnancy outcomes were found"
Spiramycin	2007	Morency et al.	J Obstet Gynaecol Can	" Compared with placebo, macrolides were associated with a lower rate of preterm births (odds ratio [OR] 0.72; 95% confidence intervals [CI] 0.56–0.93)"
Cetirizine	2018	Golembesky et al.	Journal of Obstetrics and Gynaecology: The Journal of the Institute of Obstetrics and Gynaecology	"The results suggest that CTZ exposure is not associated with adverse pregnancy outcomes above the background rates."
	2018	Weber-Schoendorfer et al.	Reproductive Toxicology (Elmsford, N.Y.)	"preterm deliveries (OR 0.76; CI 0.35-1.5)"
Lactulose	2016	Gharehbaghi et	Zeitschrift Fur Geburtshilfe	"preferable to lactulose due to the lack of data"

		al.	Und Neonatologie	
Iron	1992	Scholl et al.	Am J Clin Nutr	"preterm delivery more than doubled with iron deficiency"
	1993	Allen et al.	Nutr Rev	"iron-deficiency anemia was associated with a higher risk of preterm delivery"
Nitrofurantoin	2013	Nordeng et al.	Obstetrics and Gynecology	"No increased risk for secondary adverse pregnancy outcomes was observed when compared with the disease comparison group."
Enoxaparin	2017	Shlomo et al.	Drug Safety	
	2005	Brenner et al.	fertility and Sterility	
Methyldopa	2017	Hoeltzenbein et al.	Hypertension	"However, the significantly increased risk of preterm birth in methyldopa-treated pregnancies was confirmed."
	2016	Magee et al.	BJOG	"There was no evidence that women treated with methyldopa versus labetalol had worse outcomes."
Prednisone	2018	Palmstein et al.	Pharmacoepidemiology and Drug Safety	"the highest vs lowest daily dose trajectory group was associated with reduced gestational age at delivery (β : -2.3 weeks (95%: -3.4, -1.3))"
	2017	Brzezińska-Wcisło et al.	Advances in Dermatology and Allergology	"Prednisone may also cause premature birth"
Desonide	2013	Chi et al.	JAMA Dermatology	"This study reassuringly showed no associations of maternal topical corticosteroid exposure with orofacial cleft, preterm delivery"
Oxmemazine	2016	Beau et al.	Br J Clin Pharmacol	"Infants exposed in utero to high atropinic burden were more frequently preterm"
Labetalol	2017	Hoeltzenbein et al.	Hypertension	"However, the significantly increased risk of preterm birth in methyldopa-treated pregnancies was confirmed."
	2016	Magee et al.	BJOG	"There was no evidence that women treated with methyldopa versus labetalol had worse outcomes."
Josamycin	2018	Kayem et al.	Plos One	"In total, 19 women were randomized to receive placebo (n = 8) or josamycin (n = 11) and their characteristics were comparable, as was the rate of preterm delivery and secondary outcomes"
Progesterone	2007	Fonseca et al.	NEJM	"progesterone reduces the rate of spontaneous early preterm delivery."
Chlorquinadol	NA			
Ofloxacin	2018	Shin et al.	Journal of Obstetrics and Gynaecology	"Ofloxacin has no significant effect on perinatal outcomes"
Ursodeoxycholic	1997	palma et al.	J Hepatol	"Deliveries occurred at or near term in all mothers who received"

acid				ursodeoxycholic acid (mean week of pregnancy: 38), while they occurred before week 36 of pregnancy in five patients who received placebo, including one stillbirth."
Potassium chloride	NA			
Nicotine	2016	Maisonneuve et al.	Journal De Gynecologie, Obstetrique Et Biologie De La Reproduction	"nicotine-based patches, has no effect on both outcomes."
Oxazepam	2018	Ogawa et al.	Asia Pac Psychiatry	"Benzodiazepine use was associated with increased risk of preterm birth"
	2009	Calderont et al.	Am J Obstet Gynecol	"Benzodiazepines were highly associated with preterm delivery"
Trimebutine				
bromazepam	2018	Ogawa et al.	Asia Pac Psychiatry	"Benzodiazepine use was associated with increased risk of preterm birth"
	2009	Calderont et al.	Am J Obstet Gynecol	"Benzodiazepines were highly associated with preterm delivery"
D10BX - Effizinc	NA			
Roxithromycin	2007	Morency et al.	J Obstet Gynaecol Can	" Compared with placebo, macrolides were associated with a lower rate of preterm births (odds ratio [OR] 0.72; 95% confidence intervals [CI] 0.56–0.93)"
Lamotrigine	2017	Pariente et al.	CNS Drugs	"Rates of miscarriages, stillbirths, preterm deliveries, and small for gestational age (SGA) neonates were not found to have been increased after in-utero exposure to LTG compared to the general population. "
	2015	Borthen et al.	Seizure	"Women with epilepsy and AED use have an increased risk of preterm birth"
	2014	Kilic et al.	Epilepsia	"There was an increased risk of being born preterm (<37 weeks) after exposure to AEDs "
Flu vaccine	2014	Nordin et al.	The Journal of Pediatrics	"Receipt of trivalent inactivated influenza vaccine during pregnancy was not associated with increased or decreased risk of preterm or SGA birth"
Alprazolam	2018	Ogawa et al.	Asia Pac Psychiatry	"Benzodiazepine use was associated with increased risk of preterm birth"
	2009	Calderont et al.	Am J Obstet Gynecol	"Benzodiazepines were highly associated with preterm delivery"
Escitalopram	2009	Calderont et al.	Am J Obstet Gynecol	"Selective serotonin receptor inhibitors (SSRIs) were associated with preterm deliveries only among women who started treatment after first trimester."
	2016	Eke et al.	BJOG: an international	"Women who received SSRIs during pregnancy had a significantly higher

			journal of obstetrics and gynaecology	risk of developing PTB compared with controls."
Zolpidem	2009	Juric et al.	Arch Womens Ment Health	"Rates of preterm delivery and low birth weight were 26.7% and 15.6% respectively in the zolpidem-exposed group versus 13.3% and 4.4% in the matched comparator group, but no significant differences were found. "
	2010	Wang et al.	Clin Pharmacol Ther	"In conclusion, the risk of adverse pregnancy outcomes was higher in women who received zolpidem during pregnancy than in those who did not"
Mesalazine	2003	Norgard et al.	Gut	"We found an increased risk of stillbirth and preterm birth in women who had been prescribed 5-ASA drugs during pregnancy"
	1998	Diav et al.	Gastroenterology	"There was an increase in the rate of preterm deliveries (13.0% for mesalamine vs. 4.7% for nonteratogenic controls; P = 0.02)"
R05DA20 - Combinations of opium alkaloids and derivatives	2011	Nezvalová-Henriksen et al.	European Journal of Clinical Pharmacology	"No significant associations with other adverse pregnancy outcomes were found"
Formoterol - Formodual nexthaler	2007	kallen et al.	European Journal of Clinical Pharmacology	"An increased risk for preterm birth, low birth weight and small for gestational age was found"
	2013	Eltonsy et al	Respiratory medicine	"We observed no impact of beta2-agonists on the risk of preterm birth despite that they can inhibit uterine contractions and be used in IV formulation to control premature labor"
Hydroxychloroquine	2018	Balevic et al.	The Journal of Rheumatology	"With both high and low HCQ levels associated with preterm birth and disease activity in SLE"
	2017	Kroese et al.	Journal of Immunology Research	"HCQ use was associated with longer pregnancy duration in the vulnerable preterm birth population, underscoring the beneficial effect of HCQ use during pregnancy."
Glucagon	NA			
Zopiclone	2009	Juric et al.	Arch Womens Ment Health	"Rates of preterm delivery and low birth weight were 26.7% and 15.6% respectively in the zolpidem-exposed group versus 13.3% and 4.4% in the matched comparator group, but no significant differences were found. "
	2010	Wang et al.	Clin Pharmacol Ther	"In conclusion, the risk of adverse pregnancy outcomes was higher in

				women who received zolpidem during pregnancy than in those who did not"
Chlorpromazine	2010	Lin et al.	Schizophr Res	"Women who receive treatment with typical antipsychotics during pregnancy are at slightly higher risk of preterm birth"
	2013	Habermann et al.	J Clin Psychopharmacol	"Preterm birth and low birth weight were more common in infants exposed to FGAs"
Prazepam	2018	Ogawa et al.	Asia Pac Psychiatry	"Benzodiazepine use was associated with increased risk of preterm birth"
	2009	Calderont et al.	Am J Obstet Gynecol	"Benzodiazepines were highly associated with preterm delivery"
Imiquimod	2012	Ciavattini et al.	The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine	"No adverse fetal outcomes or fetal and neonatal abnormalities were observed."
	2017	Patel et al.	Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV	"Docosanol, imiquimod and penciclovir are likely safe, but should be utilized as second-line agents."
Fexofenadine	2018	Golembesky et al.	Journal of Obstetrics and Gynaecology: The Journal of the Institute of Obstetrics and Gynaecology	"The results suggest that CTZ exposure is not associated with adverse pregnancy outcomes above the background rates."
	2018	Weber-Schoendorfer et al.	Reproductive Toxicology (Elmsford, N.Y.)	"preterm deliveries (OR 0.76; CI 0.35-1.5)"
Diazepam	2018	Ogawa et al.	Asia Pac Psychiatry	"Benzodiazepine use was associated with increased risk of preterm birth"
	2009	Calderont et al.	Am J Obstet Gynecol	"Benzodiazepines were highly associated with preterm delivery"
Levonorgestrel and ethinylestradiol	2014	Jensen et al.	BJOG	"We observed a positive association between use of a combination oral contraceptive and preterm birth for all exposure periods (e.g. adjusted odds ratio 1.21, 95% confidence interval 1.04–1.41 for last use 12 to >4 months before conception)"
Eletriptan	2018	Spielmann et al.	Cephalgia	"Compared to a non-migraine cohort the rates of major birth defects (ORadj 0.84; 95% CI 0.4-1.9), spontaneous abortions (ORadj 1.20; 95% CI 0.9-1.7), preterm delivery (ORadj 1.01; 95% CI 0.7-1.5), and preeclampsia (ORadj 1.33; 95% CI 0.7-2.5) were not increased in triptan-exposed pregnancies."
Tetanus	2016	Lakshmi et al.	Obstetrics and Gynecology	" there were no differences in preterm delivery, low-birth-weight, or

				small-for-gestational-age neonates"
	2012	Zheteyeva et al	AJOG	"No disproportionality was found in reporting SAB, stillbirth, or preterm deliveries."
Nadroparin	2017	Shlomo et al.	Drug Safety	
	2005	Brenner et al.	fertility and Sterility	
Dydrogesterone	2007	Fonseca et al.	NEJM	"progesterone reduces the rate of spontaneous early preterm delivery."
Hydrocortisone and antiinfectives	NA			
Mianserin	2006	Djulus et al.	The Journal of Clinical Psychiatry	"The rate of preterm births (prior to 37 weeks' gestation) was also higher in the mirtazapine group (10%) and in the other antidepressant group (7%) than in the nonteratogen group (2%). "
	2007	Lennestål et al.	Journal of Clinical Psychopharmacology	"The rate of preterm births was significantly increased (odds ratio, 1.6; 95% confidence interval, 1.19-2.15)"
Feneterol	2007	kallen et al.	European Journal of Clinical Pharmacology	"An increased risk for preterm birth, low birth weight and small for gestational age was found"
	2013	Eltonsy et al	Respiratory medicine	"We observed no impact of beta2-agonists on the risk of preterm birth despite that they can inhibit uterine contractions and be used in IV formulation to control premature labor"
Carbimazole	2011	Chen et al.	BJOG	"children of women receiving MMI treatment did not have increased risks of any adverse fetal outcome relative to mothers not receiving antithyroid treatment."
Ciclosporin	2001	Bar et al.	Transplantation	" It may be associated with increased rates of prematurity."
	2013	Paziana et al.	Drug Safety	"no reports distinguish between mothers that are induced prematurely to minimize the burden of pregnancy on the transplanted organ, or those that go naturally into preterm labour or are induced secondary to a maternal comorbidity or complication of ciclosporin use. "

Annexe VIII : Article du deuxième axe accepté dans la revue Drug Safety.

Identifying drugs inducing prematurity by mining claims data with high-dimensional confounder score strategies

Authors:

Romain Demailly^{1,2}, Sylvie Escolano¹, Françoise Haramburu³, Pascale Tubert-Bitter^{1†}, Ismaïl Ahmed^{1†}

Affiliations:

¹ Biostatistics, Biomathematics, Pharmacoepidemiology and Infectious Diseases (B2PHI), INSERM, UVSQ, Université Paris-Saclay, Villejuif, France

² Lille Catholic Hospitals, Obstetric Department, Lille Catholic University, Lille, France

³ Centre de Pharmacovigilance, CHU de Bordeaux, Université de Bordeaux, UMR 1219, Bordeaux, Bordeaux, France

† Co-last authors

ORCID:

Romain Demailly : 0000-0003-1711-236X

Sylvie Escolano : 0000-0003-0864-4321

Ismaïl Ahmed : 0000-0003-0468-6858

Contact author:

Romain DEMAILLY

Unité INSERM B2PHI

16, avenue Paul Vaillant Couturier

94807 Villejuif Cedex (France)

+33 6 16 07 56 24

romain.demailly@inserm.fr

Word Count: 4308

ABSTRACT

Introduction: Pregnant women are largely exposed to medications. However, knowledge is lacking about their effects on pregnancy and the fetus.

Objective: This study sought to evaluate the potential of high-dimensional propensity scores (PS) and high-dimensional disease risk scores (DRS) for automated signal detection in pregnant women from medico-administrative databases in the context of drug-induced prematurity.

Methods: We used health care claims and hospitalization discharges of a 1/97th representative sample of the French population. We tested the association between prematurity and drug exposure during the trimester before delivery, for all drugs prescribed to at least five pregnancies. We compared different strategies (i) for building the two scores, including two machine-learning methods (ii) to account for these scores in the final logistic regression models: adjustment, weighting and matching. We also proposed a new signal detection criterion derived from these scores: the p-value relative decrease (p-RD). Evaluation was performed by assessing the relevance of the signals using literature review and clinical expertise.

Results: Screening 400 drugs from a cohort of 57,407 pregnancies, we observed that choosing between the two machine-learning methods had little impact on the generated signals. Score adjustment performed better than weighting and matching. Using the p-RD efficiently filtered out spurious signals while maintaining a number of relevant signals similar to score adjustment. Most of the relevant signals belonged to the psychotropic class with benzodiazepines, antidepressants and antipsychotics.

Conclusion: Mining complex healthcare databases with statistical methods from the high-dimensional inference field may improve signal detection in pregnant women.

Key Points:

Since pregnant women are usually excluded from clinical trials, there is a lack of knowledge about the effects of drugs during pregnancy, yet their use is widespread.

Medico-administrative data represent a promising resource for pharmacovigilance signal detection but call for new methods addressing specific biases.

Refined criteria based on high-dimensional summary scores minimized indication bias in signal detection for prematurity by filtering out spurious associations.

1. Introduction

Drug exposure during pregnancy is high in developed countries, with about 82.5 to 95% of pregnant women exposed [1] and a median number of prescribed drugs that may be as high as nine prescribed drugs [2]. Apart from the recommended medications such as supplementations, pregnant women may have pre-existing medical conditions, acute diseases or gestational disorders that require treatment [3]. Medication use among pregnant women raises concerns for them and the fetus. Adverse reactions that may impact the health of the unborn child may occur not only early in pregnancy but also in the much longer term [4], or even in subsequent generations [5].

While it is important to know precisely the effects of drugs on pregnancy, pregnant women are almost always excluded from clinical trials unless the drug is intended for pregnancy. Animal studies on reproductive toxicity are not always predictive of the results in humans and most medications are available without a directly established safety profile in human pregnancy [6]. Pregnancy is a complex condition where physiological changes may alter the pharmacokinetics or pharmacodynamics and thus the dosing and effect of drugs [7]. Pharmacologic information is required to obtain effective treatment and limit maternal and fetal risks, whereas treatment and dosing strategies are generally based on standard adult doses and the information available to prescribers is insufficient [8]. Overall, there is a lack of knowledge about the effect of drugs during pregnancy. In this context, population studies have become a crucial resource [9] to improve knowledge, optimize treatment strategies in terms of therapeutic options, dosing and timing, and minimize exposure to harmful drugs during pregnancy.

Most adverse drug effects are identified after the drugs are marketed. The main surveillance systems rely on large national or international spontaneous reporting databases that are mined with statistical tools on a regular basis. The goal is to highlight suspicious adverse drug reactions by screening all drug-adverse event pairs, the so-called signal detection. In the last decade, significant computational and statistical advances have opened new perspectives in this high-dimensional setting, accounting for the binary and sparse nature of data and co-prescription mechanisms [10,11].

Interest has grown recently in the use of other data sources for signal detection, such as electronic health records and medico-administrative databases, which are expected to play an increasing role in monitoring the occurrence of adverse drug reactions [12,13]. As few spontaneous reporting systems include pregnancy-specific information [14], we hypothesized that medico-administrative databases for pregnancy pharmacovigilance would be very valuable.

Healthcare databases often contain a wealth of information on hospitalization data and / or health consumption on part or all the population of a region or a country. They may also contain limited socio-demographic information such as age, gender and residence but lack relevant variables such as biological data and medical history, which can constitute potential sources of unmeasured confusion resulting in biased analyses. In pharmacoepidemiology, unmeasured confusion is classically addressed by using summary scores. The most common one, the propensity score (PS), aims at predicting the risk of drug exposure for each individual according to baseline relevant characteristics. It makes it possible to reduce the effect of an indication bias of treatments, mimicking the random allocation of treatment in clinical trials [15]. In the context of rare exposures, another score is the disease risk score (DRS), which consists in building a model predicting the baseline risk level of the event of interest [16]. The comparative performances of both scores depend highly on (i) the information available in the database, (ii) the prevalence of exposure and (iii) how the score is accounted for in the regression modeling strategy [17]. To partly address unmeasured confusion, it was recently hypothesized that, by automatically mining the large number of variables recorded in health care databases, it is possible to select a set of proxies that can correlate with unmeasured factors. This is the rationale underpinning the so-called high-dimensional propensity and disease risk scores [18]. These scores are increasingly used for targeted pharmacoepidemiology studies. The PS [19] and its high-dimensional extension [20] have been used for signal detection from spontaneous reporting data [19,20] but neither the DRS nor the PS have been used to mine healthcare databases.

Our aim was to develop a methodology relying on high-dimensional PS and high-dimensional DRS to perform signal detection from healthcare databases in order to detect adverse drug reactions occurring during pregnancy. The methodology was built using a cohort of a representative sample of all pregnancies occurring in France during eight consecutive years with prematurity as the adverse event of interest and targeting all drugs prescribed at least 5 times. Prematurity, defined as a delivery before 37 weeks of amenorrhea, is one of

the most frequent complications of pregnancy and can jeopardize the survival of the fetus. The role of maternal drug consumption on its occurrence risk remains unknown, even for many molecules prescribed regularly. First, we assessed several strategies for building and accounting for both high-dimensional scores (PS and DRS) in the final regression models. Next, we derived and evaluated a new statistical criterion for signal detection incorporating score-based model p-values. Assessment was based on clinical expertise and scientific literature. A comprehensive resource summarizing results of signal detection and signal assessment is available in Table S1.

2. Methods

2.1 Data

Data used in this study were extracted from the Permanent Beneficiaries Sample (*Echantillon Généraliste des Bénéficiaires, EGB*), a 1/97th representative sample of the national health data system (*Système National des Données de Santé, SNDS*) covering almost the entire French population [21]. The inclusion period ranged from 01/01/2009 to 31/12/2016. It included all pregnancies, identified by a published list of ICD-10 and Common Classification of Medical Acts codes [2,22], whose duration was longer than 24 weeks of amenorrhea (French viability threshold). When missing, gestational age was estimated according to a previously published model [2]. The EGB contains both hospitalization discharge data, coded according to the ICD-10, and outpatient health care consumption (drugs, consultations, transport, etc.). Socio-economic variables available were the status of the Complementary Universal Health Care Coverage (CMUC-C) restricted to people with low income and the social deprivation index FDep [23] used to measure the socio-economic environment according to the area of residence indicated in the database. Drug use was considered over three distinct time periods: a first period (T_0) of one trimester before the start of pregnancy to assess prenatal exposure, a period (T_1) covering the first trimester of pregnancy to assess exposure during the embryonic period and finally the trimester preceding the date of delivery (T_{BD} for trimester before delivery) to assess recent exposure. For each drug investigated in the study, exposure was therefore coded into three binary variables. A woman was considered exposed to a drug during a given period if at least one delivery of that drug was recorded during that period.

Overall, our initial set of covariates contained several types of data. First, it contained deliveries of the 400 drugs recoded in three binary variables of exposure corresponding to each period of three trimesters, i.e. 1200 variables. Second, it contained 16 binary condition covariates corresponding to common complications occurring during pregnancy or serious pathologies usually considered in pharmacoepidemiology, all of them assessed at the end of pregnancy: conditions were coded according to ICD-10 and belonged to the following list: gestational diabetes, oligohydramnios, polyhydramnios, fetal growth restriction, macrosomia, premature rupture of membranes, pre-eclampsia, intrahepatic cholestasis, hyperemesis gravidarum, thromboembolic diseases, hemorrhagic diseases, pancreatitis, infections, renal colic, kidney failure and liver failure. Finally, we have included three quantitative socio-demographic variables assessed at the end of pregnancy: age, CMU-C status and FDep.

2.2 Statistical methods

For each of the 400 candidate drugs, our general signal detection methodology consists of: (i) estimation of the crude model linking drug exposure to prematurity and calculation of the corresponding drug exposure p-value; (ii) computation of a summary score (PS and DRS); (iii) estimation of the model integrating the summary score computed in (ii) to link drug exposure to the outcome and calculation of the corresponding drug exposure p-value; (iv) computation of the new criterion which combines both p-values derived in (i) and (iii). Steps (ii) and (iii) involve multiple choices that were investigated and are detailed in sections 2.2.1 and 2.2.2 respectively.

2.2.1 PS and DRS development

For a given drug, PS is defined as the probability of being exposed and DRS is the probability of premature delivery among unexposed pregnant women. PS and DRS were built either using lasso logistic regressions [24] or extreme gradient-boosting [25]. The penalty parameter for the lasso and the number of trees for the gradient-boosting were chosen with cross-validation by maximizing the areas under curve (AUC). The extreme gradient-boosting algorithm was initially set up with a learning rate of 0.1, and a maximum depth

of 4, according to the recommendations of Owen Zhang and Tianqi Chen [26,27]. The optimal number of trees was chosen by cross-validation in the interval 1-200.

DRS and PS were built either from the whole set of available covariates, *i.e.* 1199 binary trimester drug exposure variables, 19 binary associated diseases and demographic data. We used the variable pre-selection steps of the high-dimensional propensity score (HDPS) algorithm [18] to select a subset of variables to which we then applied the machine-learning method. This pre-selection step begins with a first selection of the 500 most frequent disease codes and drug exposures. The next step prioritizes 200 covariates with the greatest confounding potential using the Bross formula, which relies on the observed associations between covariate and outcome and covariate and exposure. Socio-demographic variables are then added to these 200 variables to form our set of preselected covariates on which we could then estimate our scores.

2.2.2 Modeling strategy

The crude model was written as:

$$\text{Logit}(\Pr(Y = 1 | X_{T_0}, X_{T_1}, X_{T_{BD}})) = \beta_0 + \beta_{T_0} X_{T_0} + \beta_{T_1} X_{T_1} + \beta_{T_{BD}} X_{T_{BD}}$$

where X_{T_0} , X_{T_1} and $X_{T_{BD}}$ denote the binary exposures in the considered periods and Y is the prematurity indicator.

High dimensional PS were accounted for using three methods : adjustment, 1:1 matching or weighting using matching weights [28]. High dimensional DRS were accounted for using two methods: adjustment and 1:1 matching. Overall, the combination of choice of score, preselection, machine-learning method and ways of accounting resulted in 12 (2x2x3) modalities for PS and 8 (2x2x2) for DRS for a total of 20 modalities. Supplementary Figure 3 presents an overview of all modalities that were investigated.

2.2.3 Signal detection

In addition to the crude model, we applied each of the 20 modalities to drugs prescribed in at least 5 pregnancies and for which we tested the association between prematurity and the trimester before pregnancy exposure. One-sided tests were considered and the Benjamini and Hochberg correction for multiple testing was applied with a threshold of 0.20.

2.2.4 The p-value relative decrease (p-RD) criterion

We also investigated a new criterion based on the variation of p-values between score-based models and the crude one. The rationale was that if the association strength is enforced after accounting for potential confusion factors, then the signal is more likely to be a true one. We called it p-value relative decrease (p-RD) and defined it as: $p\text{-RD} = \frac{p_{crude} - p_m}{p_{crude}}$, where p_{crude} is the p-value of the exposure during the pre-delivery period (T_{BD}) in the crude model and p_m is the corresponding p-value for modality m (m : 1 to 20). We explored different thresholds for this new criterion in the 0-0.5 range.

2.3 Signal assessment

The relevance of signals obtained with crude or score-based models was assessed by a literature review via Medline and the clinical expertise of a pharmacologist. Three categories were used to classify the signals: (i) "Spurious" for drugs with all studies showing no increase in the risk of prematurity, or even a decrease (ii) "Suspicious" for drugs with studies showing an increase in the risk of prematurity in exposures, and (iii) "Inconclusive" for drugs whose relationship with prematurity was not studied enough to make a decision.

All calculations were performed with the R statistical software (version 3.4.4) using the glmnet package (version 2.0-16) for lasso regression, the xgboost package (version 0.71-2) for extreme gradient-boosting and the hdps package (version 0.1.6) for high-dimension preselection.

3. Results

Prematurity was observed in 3980 (6.9%) out of the 57407 pregnancies. Four hundred drugs, belonging to 221 different ATC classes (4th level), were prescribed in at least 5 pregnancies and their association with prematurity was investigated. The most delivered drugs in the trimester before delivery were ferrous sulfate (51.2%), cholecalciferol (30.6%) and paracetamol/acetaminophen (30.4%).

3.1 Score comparison

High dimensional PS and DRS were estimated for each of the 400 drugs using two machine-learning algorithms (lasso or extreme gradient-boosting) and either from all available variables or on a preselected set of 200 variables according to the HDPS algorithm. Distributions of AUCs were very different between DRSs and PSs (Figure 1). We observed a narrow range of values for DRSs (0.75-0.79) whereas the AUCs for PSs ranged between 0.50 and 1. As regards DRS, extreme gradient-boosting without variable pre-selection gave the best AUCs. The results for the PS were less clear but seemed to favor the lasso for optimizing the AUC.

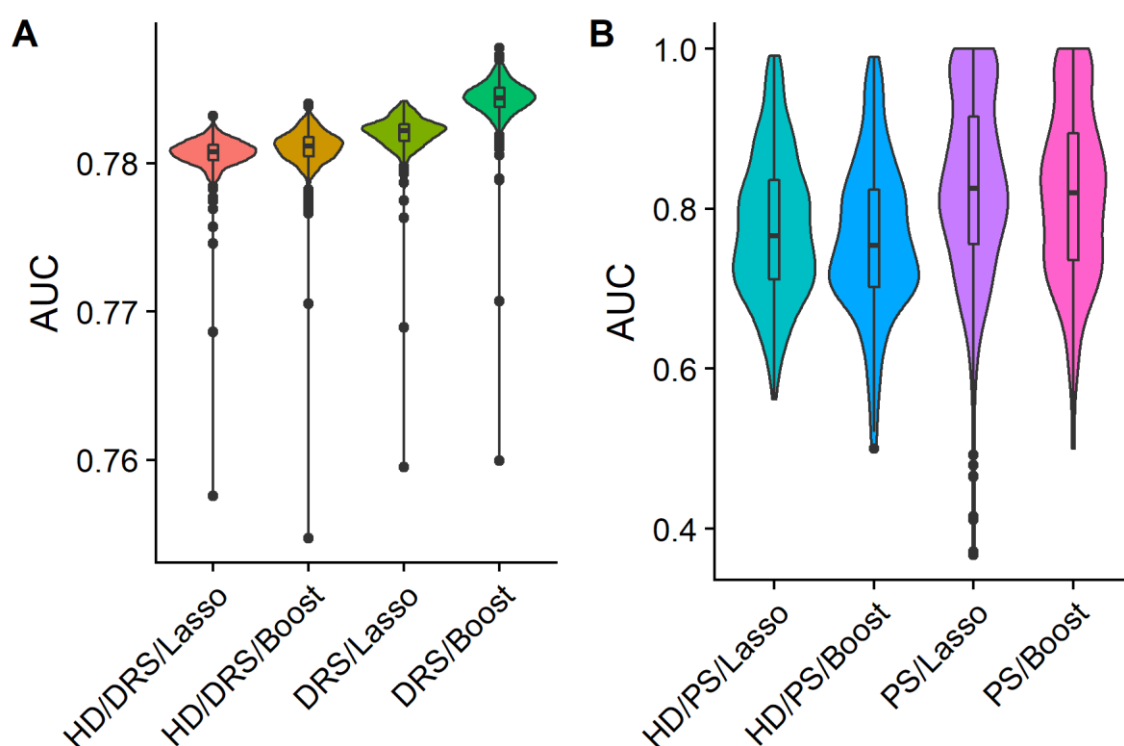


Figure 1: Area under curve (AUC) distributions obtained for all 400 drugs according to type of score, Disease Risk Score (DRS) (A panel) or Propensity Score (PS) (B panel), type of machine-learning method, lasso regression (Lasso) or gradient-boosted trees (Boost), and use of HDPS algorithm for preselection (HD).

The one-sided p-values (corrected for multiple testing) corresponding to the association between each drug exposure in the last trimester before delivery (T_{BD}) and prematurity, are shown in Figure 2 for the crude model and for the 20 score-based modalities. First, Figure 2 shows that three blocks of modalities corresponded to the method of accounting for the score in the regression models, except for the PS/Boosting/adjustment combination which formed a separate block. The adjustment provided the closest results to the crude model whereas the weighting and the matching constituted two other distinct blocks. Second, the type of machine-learning method affected the results of adjustment less with DRS than with PS. It had little impact on matching and weighting results. Finally, the preselection was found to have a very low impact as almost all pairs were in the same terminal nodes of the dendrogram.

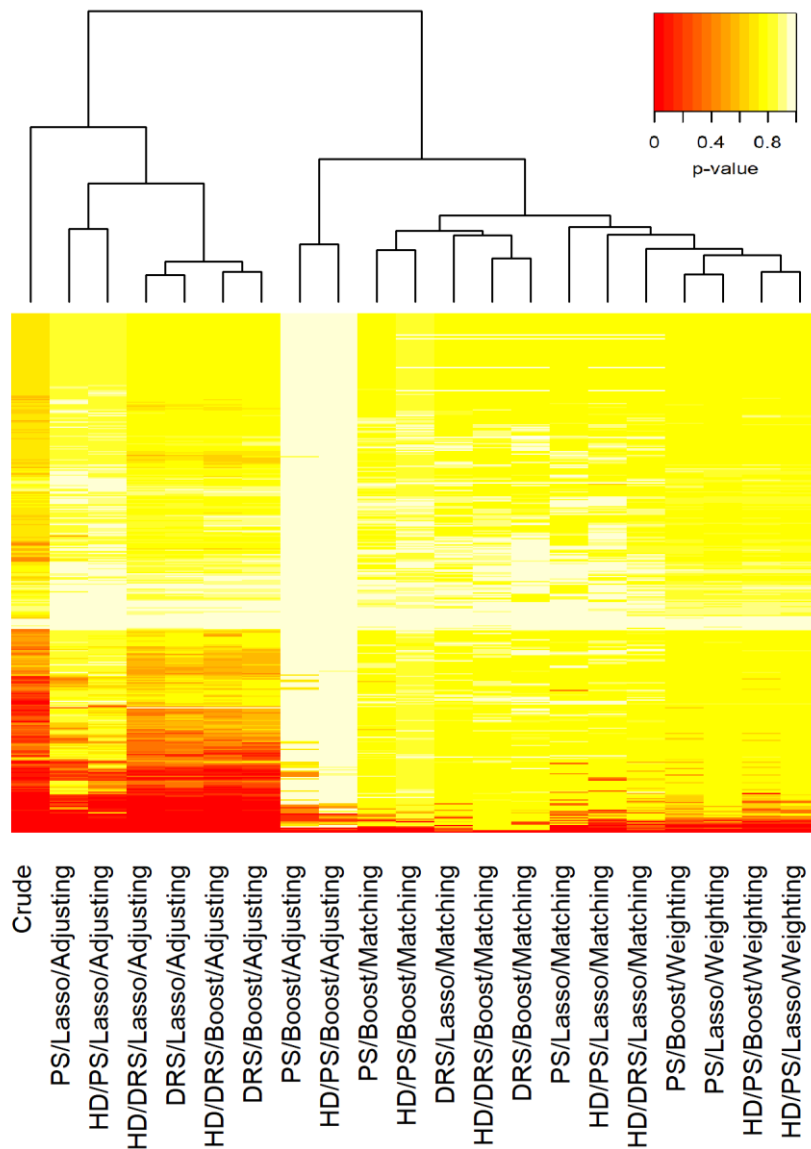


Figure 2: Heatmap of one-sided p-values corrected for multiple testing calculated for all 400 drugs and for 21 modalities (*DRS: Disease Risk Score, PS: Propensity Score, Lasso: Lasso regression, Boost: Gradient-boosted trees, HD: Variable subset preselection*).

3.2 Signal detection

For the sake of clarity, results for only five modalities, representative of the 20 that we explored, are discussed in the following, namely: DRS/Boost/Adjusting, DRS/Boost/Matching, PS/Lasso/Adjusting, PS/Lasso/Matching and PS/Lasso/Weighting.

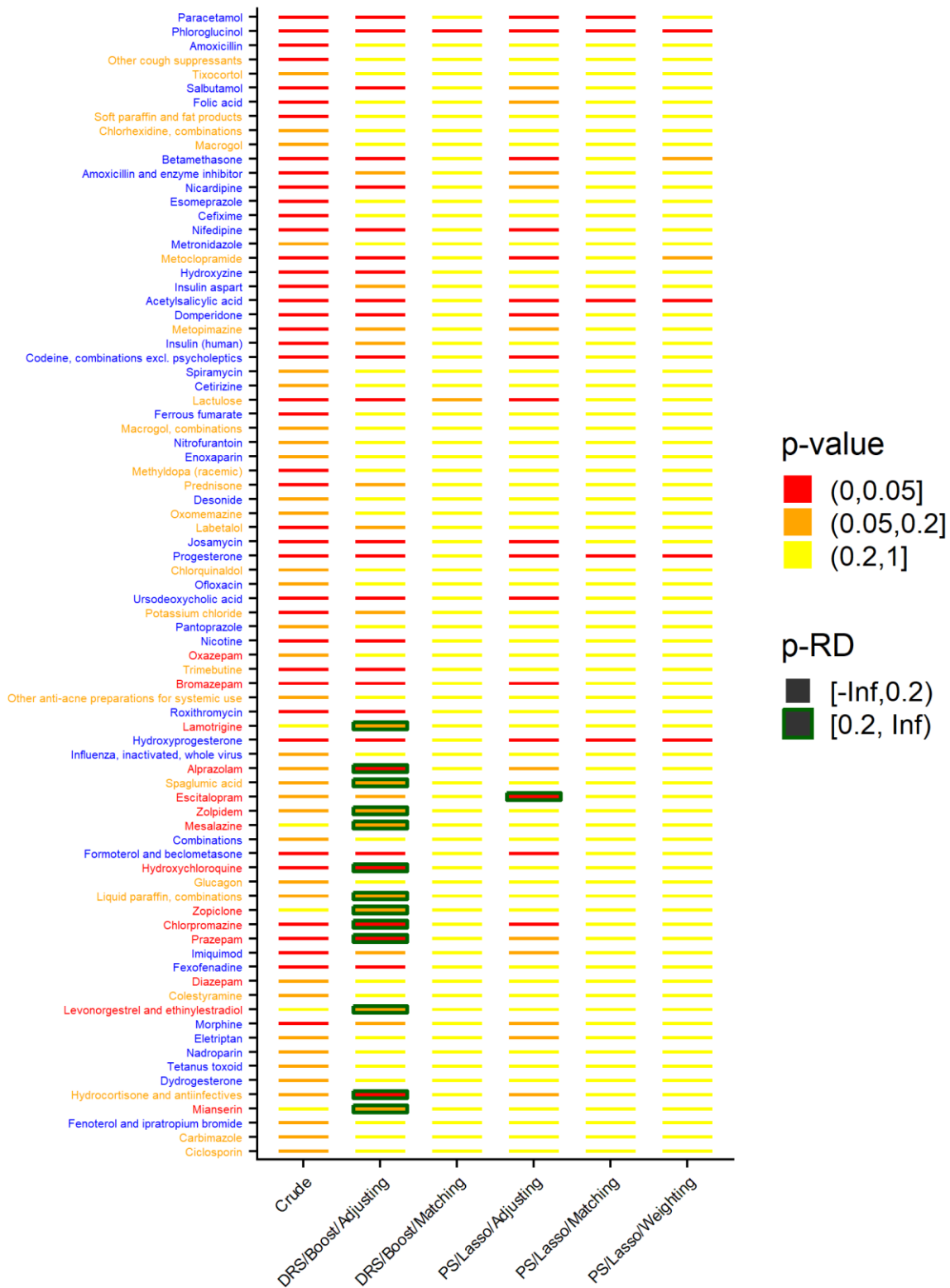


Figure 3: Signal detection results for crude model and six selected score-based models. *P*-value of association fills box and *p*-value Relative Decrease (*p*-RD) is represented on borders. Drug annotation according to scientific literature and clinical expertise is represented by color of drug names: blue = "Spurious", red = "Suspicious", orange = "Inconclusive". Drugs are ranked according to their prevalence during last trimester (DRS: Disease Risk Score, PS: Propensity Score, Lasso: Lasso regression, Boost: Gradient-boosted trees).

Eighty-one signals (multiple testing corrected p-value <0.20) were generated with at least one model (either the crude one, or one of the five score-based ones). After a literature review in combination with clinical expertise, 43 (53.0%) were classified as “Spurious”, 24 (29.7%) as “Inconclusive” and 14 (17.3%) as “Suspicious”.

The crude analysis detected the largest number of signals (76) with most signals classified as “Spurious” (56.6%), 31.6% as “Inconclusive” and 11.8% as “Suspicious” (Figure 3). Using weighting with PS led to poor performances with 5 “Spurious” signals and 1 “Inconclusive” signal. Matching also led to relatively poor performances: combined with DRS it detected 2 signals, 1 “Spurious” and 1 “Inconclusive”. With PS, it detected 5 “Spurious” signals. Finally, concerning the adjusted analyses, the DRS provided more signals than the PS: 45 vs 28. Out of the 45 signals detected with the DRS, 12 (26.7%) were “Suspicious”, 23 (51.1%) “Spurious” and 10 (22.2%) “Inconclusive”. With the PS, 5 (17.9%) were “Suspicious”, 19 (67.9%) “Spurious” and 4 (14.3%) “Inconclusive”. Results of the 21 methods are shown in Figure S1.

Figure 3 also shows the performances of our p-RD criterion. When derived from the DRS-adjusted models and with a relative decrease greater than 0.20, the p-RD provided 13 signals: 10 (77%) “Suspicious”, 3 (23%) “Inconclusive” and 0 “Spurious”. Further comparison between DRS/PS score-based methods and our p-RD criterion according to several detection thresholds confirmed that p-RD was both significantly better in prioritizing “Suspicious” signals as well as filtering out “Spurious” signals (Figure 4).

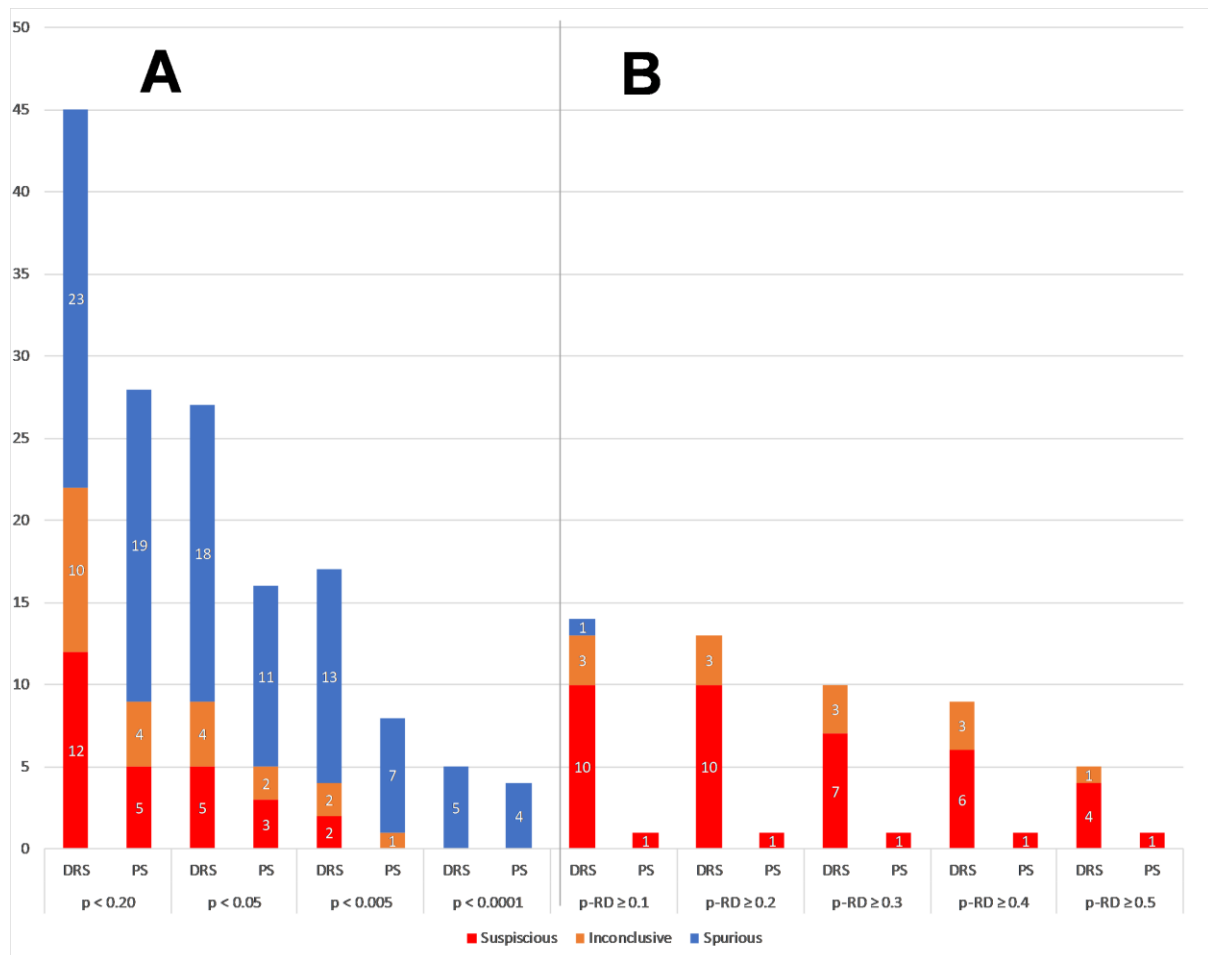


Figure 4: Number of “Suspicious”, “Inconclusive” and “Spurious” signals according to score-adjusted models (A) and p-value Relative Decrease (p-RD) (B). Results are shown for Propensity Score (PS) and Disease Risk Score (DRS)-based analyses and several detection thresholds for p-values (A) and p-RDs (B).

Signals highlighted by the p-RD criterion based on the DRS-adjusted model belonged to several large therapeutic families. Psychiatric medications were highly represented, such as benzodiazepines (bromazepam, alprazolam and prazepam) and Z-hypnotics (zopiclone and zolpidem). One antipsychotic (chlorpromazine) and one antidepressant (mianserin) were also detected. Of note, the signal highlighted by PS-adjusted, *i.e.* escitalopram, a selective serotonin reuptake inhibitor, is also used as an antidepressant drug. The other signals included one contraceptive, a levonorgestrel/ethinyl estradiol association, an anti-malarial used in rheumatologic diseases, hydroxychloroquine, an anti-epileptic drug, lamotrigine and mesalazine which is an anti-inflammatory drug.

4. Discussion

The methods developed in this study focus on reducing confusion by indication bias that hampers the exploitation of medico-administrative databases [29]. For this purpose, we leveraged the wealth of data available in the EGB. The scores accounted for many conditions that can induce preterm birth such as pre-eclampsia and intrahepatic cholestasis. This made it possible to rule out treatments used in these conditions. For example, antibiotics such as amoxicillin, cefixime and metronidazole were ruled out after adjustment on scores, since the latter included information pertaining to infectious diseases. In some instances, indication biases were too strong with score-adjusted model p-values remaining under the signal detection threshold. Our p-RD was developed to address this limitation based on the rationale that p-value modification between crude and score-adjusted models reflects the level of confusion bias and that a decrease provides a criterion to further screen false signals. In our study, using DRS and a p-RD threshold of 0.20 made it possible to eliminate all spurious signals (Figure 4), which would be far from possible if only a DRS-adjusted model p-value were to be used, no matter how stringent the threshold. Overall, the p-RD made it possible to reduce the false positive rate while preserving signal generation capabilities.

The preselection step with the HDPS algorithm was mainly designed to build scores from variables both marginally associated with preterm birth and the drug exposure under scrutiny. As expected, it had a negative impact on the predictive performances of PS and DRS, which was more pronounced for PS (Figure 1). In terms of signal detection performances, preselection had a negative impact on PS and no real impact on DRS. Nevertheless, recent work combining HDPS and super learner may provide some avenues for improvement [30,31]. Of note, when using extreme gradient-boosting, we observed that preselection drastically reduced the computation time 5-fold, which otherwise could be prohibitive without considerable computing resources (Figure S2).

The choice of the machine-learning method had little influence on the DRS both in terms of score prediction (Figure 1) and signal detection (Figure 2). For PS, the predictive performances were also very similar (Figure 1) but the impact on signal detection was pronounced (Figure 2). In particular, PS built from extreme gradient-boosting led to a significant decrease in the number of detected signals. Extreme gradient-boosting is a powerful predictive method but is maybe more prone than lasso to overfitting, especially in the case of rare drug exposure. We used the AUC as optimization criterion as is often advocated to better handle imbalance in the outcome for classification tasks. Nevertheless, as rightly underlined by one of the reviewers, one drawback of the AUC is that it is essentially a non-parametric measure of ranking and thus, using this optimization criterion may fail to provide correct estimates of our scores. We conducted additional analyses to assess the sensitivity of our results to the optimization criterion choice using cross-entropy instead of AUC (data not shown). Our results were not sensitive to the optimization criterion when using adjustment to account for the DRS and PS. However, the optimization criterion had an impact on matching and especially on weighting. For the latter, it resulted in 171 signals, *i.e.* twice the number of signals highlighted with the crude model and almost half that of the drug investigated in this study. Overall, we consider that this high sensitivity to the optimization criterion when using matching and weighting is an additional argument in favor of using adjustment in our signal detection strategy.

The suspicious signals highlighted by p-RD belonged to four therapeutic families: psychotropic, contraceptive, anti-malarial and anti-epileptic treatments. The relationship between psychotropic drugs and the risk of prematurity has already been widely discussed in the literature. Several benzodiazepines were associated with an increased risk of prematurity in our study and a lack of power can be suspected for the others. Recently, Ogawa *et al.* using claim databases found an association between the use of benzodiazepines and preterm birth [32] that had already been observed by Hironaka *et al.* using hospitalization data in 2011

[33]. Escitalopram, a selective serotonin reuptake inhibitor used to treat depression, was found at risk in our analysis and is a well-documented inducer of prematurity [34–36]. We generated a signal for chlorpromazine whose therapeutic class is known as prematurity inducer [37–39]. We also generated a signal for mianserin, a tetracyclic antidepressant that acts as a serotonin-noradrenaline reuptake inhibitor. It has already been found to be associated with prematurity [40], as has mirtazapine, a chemically similar tetracyclic antidepressant [41]. Zolpidem and zopiclone are hypnotics with an agonist action on benzodiazepine receptors. They were studied by Juric *et al.* [42] who found a non-significant increase in preterm birth in a small zolpidem user cohort matched with unexposed subjects. This increase was confirmed by Wang *et al.* in 2010 [43] using a health insurance claim database. p-RD also detected an association between the risk of prematurity and the combination of levonorgestrel and ethinyl estradiol, which is one of the most prescribed oral contraceptives. The use of a contraceptive drug in the three months preceding delivery suggests the late discovery of pregnancy, or even denial. The relationship between oral combination contraceptives and preterm birth was recently demonstrated by Jensen *et al.* [44] and the risk was even greater when the contraceptive was taken close to delivery. Hydroxychloroquine is an antimalarial drug mainly used to reduce inflammation in the treatment of rheumatoid arthritis and lupus. Balevic *et al.* [45] studied hydroxychloroquine use by pregnant women with lupus and found an increase in prematurity. Mesalazine is a first-line drug in the treatment of inflammatory bowel disease increasing preterm birth risk for Diav-Citrin *et al.* [46]. Finally, lamotrigine, the first-line antiepileptic medication during pregnancy because of its lower teratogenicity than other drugs such as valproate sodium, was associated in our study with an increased risk of preterm birth. The relationship between antiepileptic drugs and prematurity has been widely discussed in the literature [47–50], lamotrigine remaining the least associated with prematurity risk compared to others. Other antiepileptic drugs such as valproate and levetiracetam showed higher preterm birth rates than lamotrigine and positive p-RD values but without reaching the score-based 0.20 p-value model threshold (Table S1).

p-RD also highlighted three signals with no reference in the literature regarding preterm birth risk. Two of them were eye drops including sparglumic acid for allergic rhinitis and the association of hydrocortisone and anti-infectives for conjunctivitis. The systemic absorption of eye drops is by far lower than with oral administration but could still occur. These two molecules have in common that they act on the immune system by reducing its response in an infectious or allergic inflammatory setting. The presence of these two drugs in the signals and the absence of reassuring data in the literature may call for caution in their use during pregnancy, so further research is necessary. The last drug flagged up by p-RD in our data was lactulose in combination with liquid paraffin, which is used for constipation, and has received little attention in the setting of pregnancy. Gharehbaghi *et al.* [51] highlighted this lack of data.

There are several limitations in our work. First, this study is limited to drugs reimbursed outside hospitals since it is based on medico-administrative data. Nevertheless, the consumption of over-the-counter drugs in pregnant women is low (7.5%) in France and remains limited to well-known molecules [52]. Second, we assumed that the drug delivery date corresponded to the consumption date and that compliance was perfect. However, this assumption is acceptable since compliance among French pregnant women is estimated at more than 90% [53]. Third, although our database included more than 50 000 pregnancies, rarely prescribed drugs could not be investigated. Fourth, there was no *a priori* reference set for testing the methods, so we built one here that could be used in the future for the purpose of comparison. However, the study could not evaluate the sensitivity of p-RD as we assessed only signals detected by one of the methods.

Finally, we have proposed a signal detection framework for pregnancy. The p-RD criterion was empirically developed and assessed in this study. The p-RD criterion demonstrated its good performance in prematurity. It now should be tested on other adverse events and on other medico-administrative databases. Furthermore, extensions taking into account other exposure measures such as duration of exposure could be investigated. Simulation studies could also be used to optimize the detection threshold.

5. Conclusion

Knowledge is sparse about the short- and long-term consequences of drugs on pregnancy and the fetus. However, signal detection has not been considered in pregnant women *per se* and tools adapted to this detection are lacking. Our study demonstrates the feasibility and relevance of large-scale signal detection in pregnant women by using medico-administrative databases. To this end, we (i) adapted state-of-the-art tools in pharmacoepidemiology to signal detection during pregnancy from which we (ii) derived a new efficient

signal detection criterion, which significantly reduced the amount of false positive signals. We also produced a resource set available for further research on prematurity.

After a first wave of enthusiasm fueling expectations that medico-administrative databases and electronic health records could be used to perform signal detection, it now appears that their real value lies in the surveillance of well-characterized and targeted adverse effects or as a complement to spontaneous reporting systems [54,55]. In this respect, our study demonstrates that the surveillance of serious adverse events occurring during pregnancy is a very good example of where they can be used to good effect. It also illustrates how innovative tools such as the p-RD, which builds on state-of-the-art statistical methods for causal inference in high dimension, may significantly improve signal detection from large and complex medico-administrative databases.

Author contributions:

RD, SE, FH, PTB and IA planned and designed the study. RD drafted the manuscript, performed the research and analyzed data. All authors reviewed the manuscript and approved the final version.

Data and materials availability:

The data underlying the findings cannot be made freely available because of legal restrictions. Data used for the present study come from the French National Health Insurance databases and include a large number of variables, that, when combined, can lead to reidentifying subjects and then collecting health information on these persons. Therefore, the French Data Protection Authority (CNIL) forbids making such data freely available. Access to the raw data of the French National Health Insurance must be requested from the National System of Health Data (<https://www.snds.gouv.fr/>).

Fundings:

This research was partially supported by the IReSP funding partners as part of the

2017 General Call for Projects – Prevention (17-PREV-49) and partially supported by the ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé) as part of the 2014 ‘young researchers’ Call for Projects (AAP-2014-033).

Conflict of Interest statement:

Romain Demailly, Sylvie Escolano, Françoise Haramburu, Pascale Tubert-Bitter and Ismail Ahmed declare that they have no conflict of interest.

6. References

1. Daw JR, Hanley GE, Greyson DL, Morgan SG. Prescription drug use during pregnancy in developed countries: a systematic review. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2011;20:895–902.
2. Demailly R, Escolano S, Quantin C, Tubert-Bitter P, Ahmed I. Prescription drug use during pregnancy in France: a study from the national health insurance permanent sample. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2017;26:1126–34.
3. Ayad M, Costantine MM. Epidemiology of medications use in pregnancy. *Semin Perinatol.* 2015;39:508–11.
4. Veroniki AA, Rios P, Cogo E, Straus SE, Finkelstein Y, Kealey R, et al. Comparative safety of antiepileptic drugs for neurological development in children exposed during pregnancy and breast feeding: a systematic review and network meta-analysis. *BMJ Open.* 2017;7:e017248.
5. Fénichel P, Brucker-Davis F, Chevalier N. The history of Distilbène® (Diethylstilbestrol) told to grandchildren--the transgenerational effect. *Ann Endocrinol (Paris).* 2015;76:253–9.
6. Lupattelli A, Spigset O, Twigg MJ, Zagorodnikova K, Mårdby AC, Moretti ME, et al. Medication use in pregnancy: a cross-sectional, multinational web-based study. *BMJ Open.* 2014;4:e004365.
7. 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:e1002160.
8. Feghali M, Venkataramanan R, Caritis S. Pharmacokinetics of drugs in pregnancy. *Semin Perinatol.* 2015;39:512–9.
9. Huybrechts KF, Bateman BT, Hernández-Díaz S. Use of real-world evidence from healthcare utilization data to evaluate drug safety during pregnancy. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety.* 2019;28:906–22.
10. Ahmed I, Pariente A, Tubert-Bitter P. Class-imbalanced subsampling lasso algorithm for discovering adverse drug reactions. *Stat Methods Med Res.* 2018;27:785–97.
11. Caster O, Norén GN, Madigan D, Bate A. Large-scale regression-based pattern discovery: The example of screening the WHO global drug safety database. *Statistical Analysis and Data Mining: The ASA Data Science Journal.* 2010;3:197–208.
12. Liu F, Jagannatha A, Yu H. Towards Drug Safety Surveillance and Pharmacovigilance: Current Progress in Detecting Medication and Adverse Drug Events from Electronic Health Records. *Drug Saf.* 2019;42:95–7.
13. Harpaz R, DuMouchel W, Shah NH, Madigan D, Ryan P, Friedman C. Novel Data-Mining Methodologies for Adverse Drug Event Discovery and Analysis. *Clinical Pharmacology & Therapeutics.* 2012;91:1010–21.
14. Kant A, de Vries L, Rolfes L. Surveillance of Drug Safety During Pregnancy: Insight in Current International Activities, Future Intentions and Need for Support of National Pharmacovigilance Centres. *Drug Saf.* 2019;42:35–43.
15. Jackson JW, Schmid I, Stuart EA. Propensity Scores in Pharmacoepidemiology: Beyond the Horizon. *Curr Epidemiol Rep.* 2017;4:271–80.
16. Arbogast PG, Ray WA. Use of disease risk scores in pharmacoepidemiologic studies. *Stat Methods Med Res.* 2009;18:67–80.
17. Arbogast PG, Ray WA. Performance of disease risk scores, propensity scores, and traditional multivariable outcome regression in the presence of multiple confounders. *Am J Epidemiol.* 2011;174:613–20.
18. Schneeweiss S, Rassen JA, Glynn RJ, Avorn J, Mogun H, Brookhart MA. High-dimensional propensity score adjustment in studies of treatment effects using health care claims data. *Epidemiology.* 2009;20:512–22.
19. Tatonetti NP, Ye PP, Daneshjou R, Altman RB. Data-driven prediction of drug effects and interactions. *Sci Transl Med.* 2012;4:125ra31.
20. Courtois É, Pariente A, Salvo F, Volatier É, Tubert-Bitter P, Ahmed I. Propensity Score-Based Approaches in High Dimension for Pharmacovigilance Signal Detection: an Empirical Comparison on the French Spontaneous Reporting Database. *Front Pharmacol.* 2018;9:1010.

21. Tuppin P, de Roquefeuil L, Weill A, Ricordeau P, Merlière Y. French national health insurance information system and the permanent beneficiaries sample. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 2010;58:286–90.
22. Piffaretti C, Looten V, Rey S, Fresson J, Fagot-Campagna A, Tuppin P. Management of pregnancy based on healthcare consumption of women who delivered in France in 2015: Contribution of the national health data system (SNDS). *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2018;47:299–307.
23. Rey G, Jouglu E, Fouillet A, Hémon D. Ecological association between a deprivation index and mortality in France over the period 1997 - 2001: variations with spatial scale, degree of urbanicity, age, gender and cause of death. *BMC Public Health*. 2009;9:33.
24. Tibshirani R. Regression Shrinkage and Selection via the Lasso. *Journal of the Royal Statistical Society Series B (Methodological)*. 1996;58:267–88.
25. Friedman J. Greedy boosting approximation: a gradient boosting machine. *The Annals of Statistics*. 2001;29:1189–232.
26. Chen T, Guestrin C. XGBoost: A Scalable Tree Boosting System. *Proceedings of the 22nd ACM SIGKDD International Conference on Knowledge Discovery and Data Mining - KDD '16*. San Francisco, California, USA; 2016. p. 785–94.
27. Zhang O. Winning Data Science Competitions in NYC Data Science Academy Bootcamp Students. New York City, USA; 2015.
28. Li L, Greene T. A weighting analogue to pair matching in propensity score analysis. *Int J Biostat*. 2013;9:215–34.
29. Wood ME, Lapane KL, van Gelder MMHJ, Rai D, Nordeng HME. Making fair comparisons in pregnancy medication safety studies: An overview of advanced methods for confounding control. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2018;27:140–7.
30. Ju C, Combs M, Lendle SD, Franklin JM, Wyss R, Schneeweiss S, et al. Propensity score prediction for electronic healthcare databases using super learner and high-dimensional propensity score methods. *Journal of Applied Statistics*. 2019;46:2216–36.
31. Wyss R, Schneeweiss S, van der Laan M, Lendle SD, Ju C, Franklin JM. Using Super Learner Prediction Modeling to Improve High-dimensional Propensity Score Estimation. *Epidemiology*. 2018;29:96–106.
32. Ogawa Y, Takeshima N, Furukawa TA. Maternal exposure to benzodiazepine and risk of preterm birth and low birth weight: A case-control study using a claims database in Japan. *Asia Pac Psychiatry*. 2018;10:e12309.
33. Hironaka M, Kotani T, Sumigama S, Tsuda H, Mano Y, Hayakawa H, et al. Maternal mental disorders and pregnancy outcomes: a clinical study in a Japanese population. *J Obstet Gynaecol Res*. 2011;37:1283–9.
34. Eke AC, Saccone G, Berghella V. Selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) use during pregnancy and risk of preterm birth: a systematic review and meta-analysis. *BJOG*. 2016;123:1900–7.
35. Lattimore KA, Donn SM, Kaciroti N, Kemper AR, Neal CR, Vazquez DM. Selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) use during pregnancy and effects on the fetus and newborn: a meta-analysis. *J Perinatol*. 2005;25:595–604.
36. Sujan AC, Rickert ME, Öberg AS, Quinn PD, Hernández-Díaz S, Almqvist C, et al. Associations of Maternal Antidepressant Use During the First Trimester of Pregnancy With Preterm Birth, Small for Gestational Age, Autism Spectrum Disorder, and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Offspring. *JAMA*. 2017;317:1553–62.
37. Petersen I, Sammon CJ, McCrea RL, Osborn DPJ, Evans SJ, Cowen PJ, et al. Risks associated with antipsychotic treatment in pregnancy: Comparative cohort studies based on electronic health records. *Schizophr Res*. 2016;176:349–56.
38. Lin H-C, Chen I-J, Chen Y-H, Lee H-C, Wu F-J. Maternal schizophrenia and pregnancy outcome: does the use of antipsychotics make a difference? *Schizophr Res*. 2010;116:55–60.
39. Habermann F, Fritzsche J, Fuhlbrück F, Wacker E, Allignol A, Weber-Schoendorfer C, et al. Atypical antipsychotic drugs and pregnancy outcome: a prospective, cohort study. *J Clin Psychopharmacol*. 2013;33:453–62.

40. Lennestål R, Källén B. Delivery outcome in relation to maternal use of some recently introduced antidepressants. *J Clin Psychopharmacol*. 2007;27:607–13.
41. Djulus J, Koren G, Einarson TR, Wilton L, Shakir S, Diav-Citrin O, et al. Exposure to mirtazapine during pregnancy: a prospective, comparative study of birth outcomes. *J Clin Psychiatry*. 2006;67:1280–4.
42. Juric S, Newport DJ, Ritchie JC, Galanti M, Stowe ZN. Zolpidem (Ambien) in pregnancy: placental passage and outcome. *Arch Womens Ment Health*. 2009;12:441–6.
43. Wang L-H, Lin H-C, Lin C-C, Chen Y-H, Lin H-C. Increased risk of adverse pregnancy outcomes in women receiving zolpidem during pregnancy. *Clin Pharmacol Ther*. 2010;88:369–74.
44. Jensen ET, Daniels JL, Stürmer T, Robinson WR, Williams CJ, Vejrup K, et al. Hormonal contraceptive use before and after conception in relation to preterm birth and small for gestational age: an observational cohort study. *BJOG*. 2015;122:1349–61.
45. Balevic SJ, Cohen-Wolkowicz M, Eudy AM, Green TP, Schanberg LE, Clowse MEB. Hydroxychloroquine Levels throughout Pregnancies Complicated by Rheumatic Disease: Implications for Maternal and Neonatal Outcomes. *The Journal of Rheumatology*. 2018;jrheum.180158.
46. Diav-Citrin O, Park YH, Veerasuntharam G, Polachek H, Bologna M, Pastuszak A, et al. The safety of mesalamine in human pregnancy: a prospective controlled cohort study. *Gastroenterology*. 1998;114:23–8.
47. Pariente G, Leibson T, Shulman T, Adams-Webber T, Barzilay E, Nulman I. Pregnancy Outcomes Following In Utero Exposure to Lamotrigine: A Systematic Review and Meta-Analysis. *CNS Drugs*. 2017;31:439–50.
48. Borthen I. Obstetrical complications in women with epilepsy. *Seizure*. 2015;28:32–4.
49. Kilic D, Pedersen H, Kjaersgaard MIS, Parner ET, Vestergaard M, Sørensen MJ, et al. Birth outcomes after prenatal exposure to antiepileptic drugs—A population-based study. *Epilepsia*. 2014;55:1714–21.
50. Hernández-Díaz S, McElrath TF, Pennell PB, Hauser WA, Yerby M, Holmes LB, et al. Fetal growth and premature delivery in pregnant women on antiepileptic drugs. *Ann Neurol*. 2017;82:457–65.
51. Gharehbaghi K, Gharehbaghi DR, Wierrani F, Sliutz G. [Treatment of Chronic Functional Constipation during Pregnancy and Lactation]. *Z Geburtshilfe Neonatol*. 2016;220:9–15.
52. Hurault-Delarue C, Lacroix I, Vidal S, Montastruc J-L, Damase-Michel C. [Drugs in pregnancy: study in the EFEMERIS database (2004 to 2008)]. *Gynecol Obstet Fertil*. 2011;39:554–8.
53. de Jonge L, de Walle HEK, de Jong-van den Berg LTW, van Langen IM, Bakker MK. Actual Use of Medications Prescribed During Pregnancy: A Cross-Sectional Study Using Data from a Population-Based Congenital Anomaly Registry. *Drug Saf*. 2015;38:737–47.
54. Patadia VK, Schuemie MJ, Coloma P, Herings R, van der Lei J, Straus S, et al. Evaluating performance of electronic healthcare records and spontaneous reporting data in drug safety signal detection. *Int J Clin Pharm*. 2015;37:94–104.
55. Pacurariu AC, Straus SM, Trifirò G, Schuemie MJ, Gini R, Herings R, et al. Useful Interplay Between Spontaneous ADR Reports and Electronic Healthcare Records in Signal Detection. *Drug Saf*. 2015;38:1201–10.

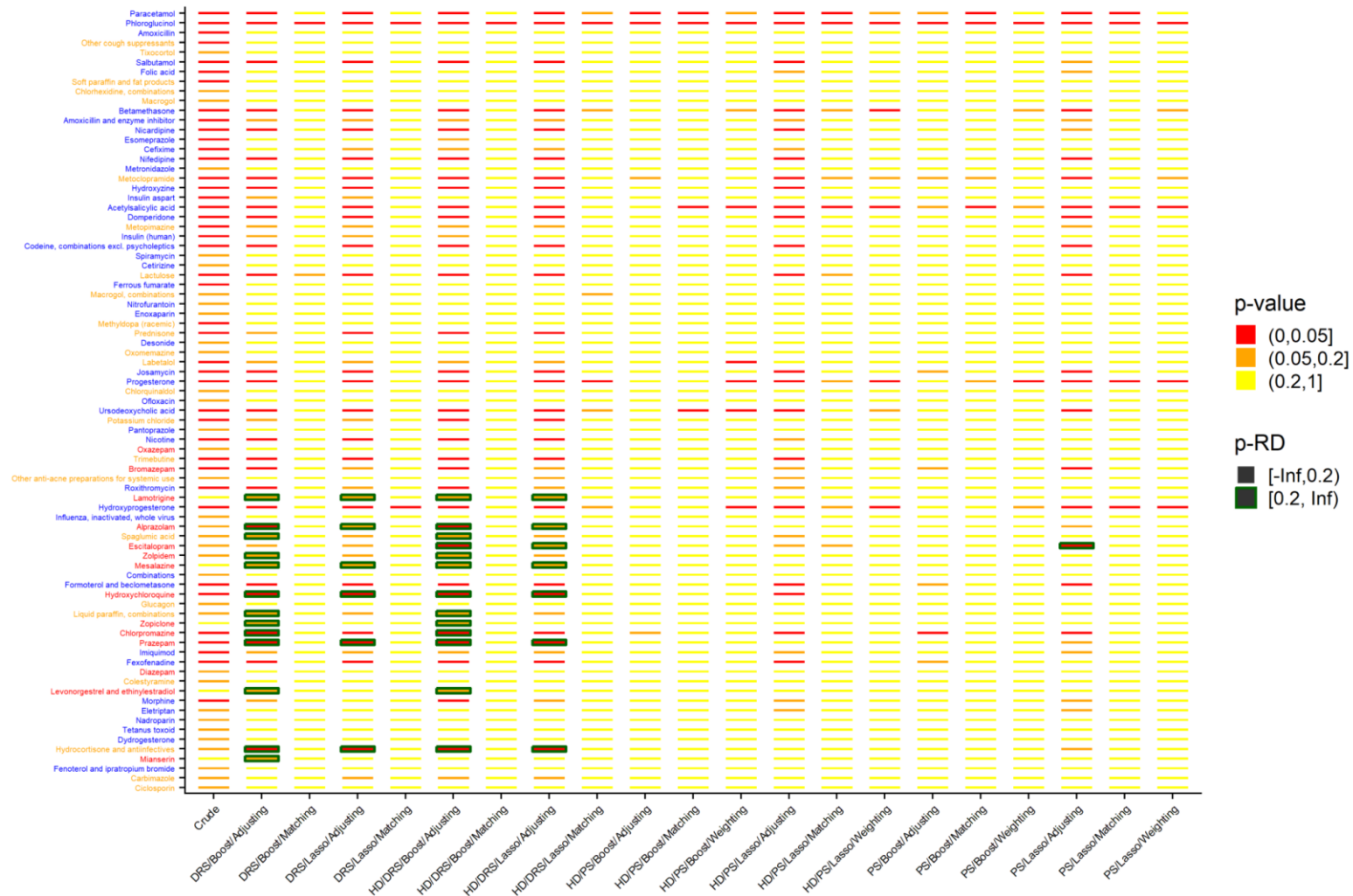


Figure S1: Signal detection results for 21 modalities. *P-value of association fills box and p-value Relative Decrease (p-RD) is represented on borders. Drug annotation according to scientific literature and clinical expertise is represented by color of drug names: blue = "Spurious", red = "Suspicious", orange = "Inconclusive". Drugs are ranked according to their prevalence during trimester before delivery (DRS: Disease Risk Score, PS: Propensity Score, Lasso: Lasso regression, Boost: Gradient-boosted trees, HD: Variable subset preselection).*

Article title:

Identifying drugs inducing prematurity by mining claims data with high-dimensional confounder score strategies

Published in:

Drug Safety

Authors:

Romain Demailly^{1,2}, Sylvie Escolano¹, Françoise Haramburu³, Pascale Tubert-Bitter^{1†}, Ismaïl Ahmed^{1†}.

Affiliations:

¹ Biostatistics, Biomathematics, Pharmacoepidemiology and Infectious Diseases (B2PHI), INSERM, UVSQ, Université Paris-Saclay, Villejuif, France

² Lille Catholic Hospitals, Obstetric Department, Lille Catholic University, Lille, France

³ Centre de Pharmacovigilance, CHU de Bordeaux, Université de Bordeaux, UMR 1219, Bordeaux, Bordeaux, France

† Co-last authors

Contact author:

romain.demailly@inserm.fr

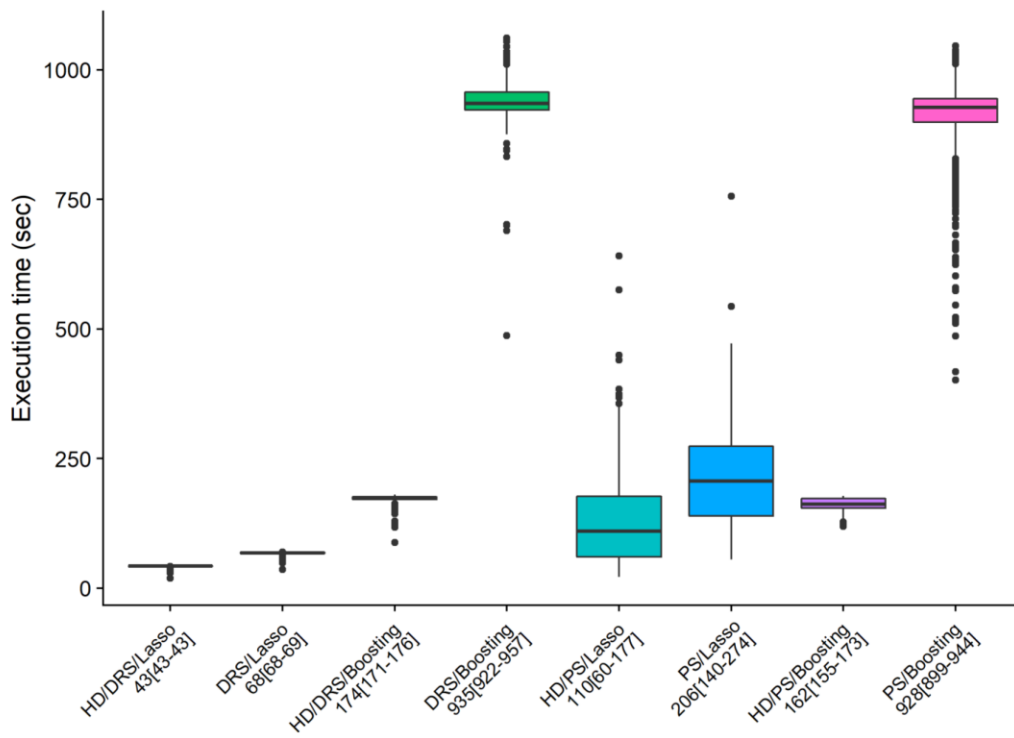


Figure S2: Distribution of score computation time. Median [Interquartile range] is given in x axis labels (DRS: Disease Risk Score, PS: Propensity Score, Lasso: Lasso regression, Boost: Gradient-boosted trees, HD: Variable subset preselection).

Article title:

Identifying drugs inducing prematurity by mining claims data with high-dimensional confounder score strategies

Published in:

Drug Safety

Authors:

Romain Demailly^{1,2}, Sylvie Escolano¹, Françoise Haramburu³, Pascale Tubert-Bitter^{1†}, Ismail Ahmed^{1†}.

Affiliations:

1 Biostatistics, Biomathematics, Pharmacoepidemiology and Infectious Diseases (B2PHI), INSERM, UVSQ, Université Paris-Saclay, Villejuif, France

2 Lille Catholic Hospitals, Obstetric Department, Lille Catholic University, Lille, France

3 Centre de Pharmacovigilance, CHU de Bordeaux, Université de Bordeaux, UMR 1219, Bordeaux, Bordeaux, France

† Co-last authors

Contact author:

romain.demailly@inserm.fr

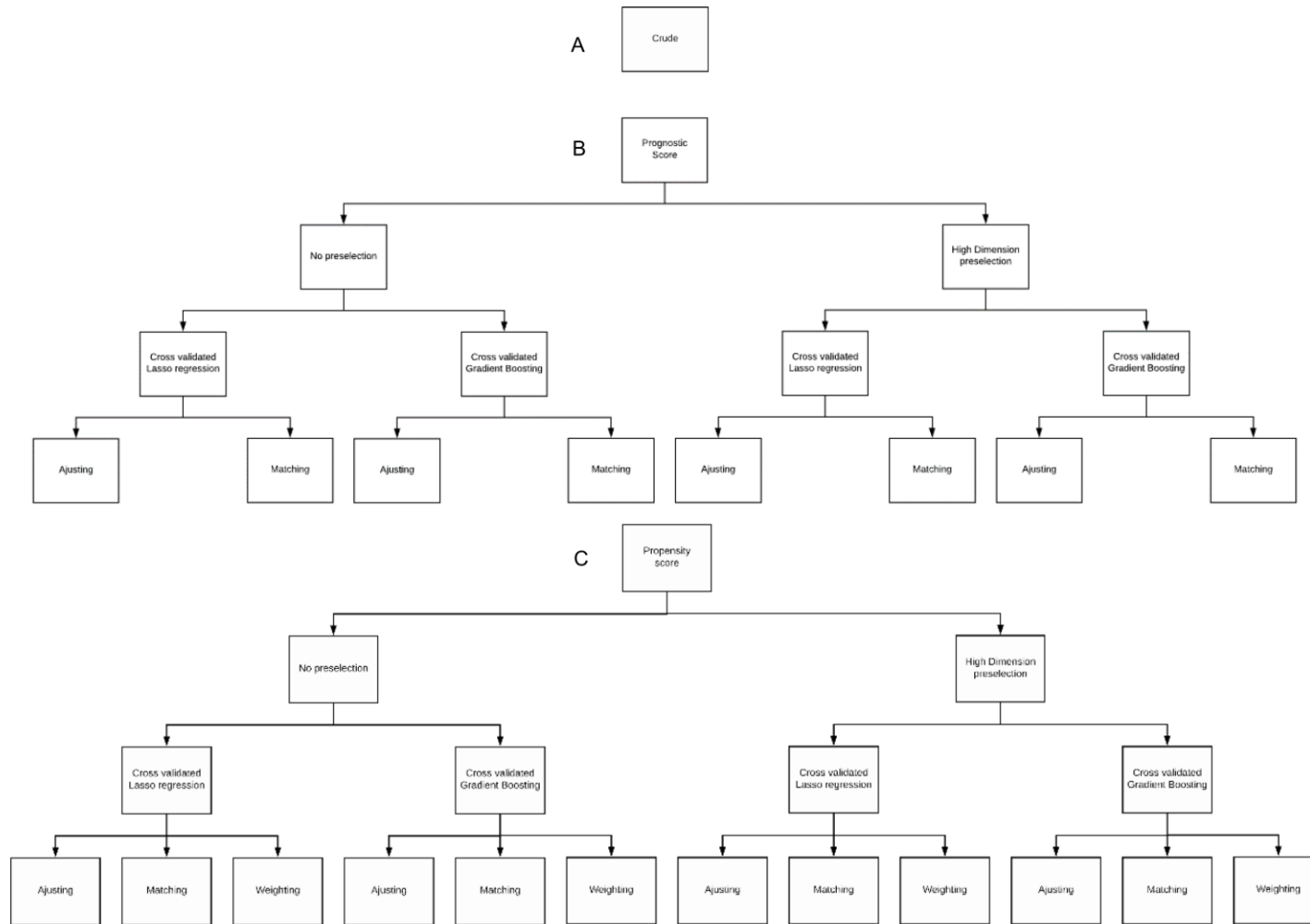


Figure S3: Detailed structure of 21 modalities: 12 (2x2x3) modalities for propensity score (C), 8 (2x2x2) for disease risk score (B) and crude model (A).

Article title:

Identifying drugs inducing prematurity by mining claims data with high-dimensional confounder score strategies

Published in:

Drug Safety

Authors:

Romain Demailly^{1,2}, Sylvie Escolano¹, Françoise Haramburu³, Pascale Tubert-Bitter^{1†}, Ismaïl Ahmed^{1†}.

Affiliations:

¹ Biostatistics, Biomathematics, Pharmacoepidemiology and Infectious Diseases (B2PHI), INSERM, UVSQ, Université Paris-Saclay, Villejuif, France

² Lille Catholic Hospitals, Obstetric Department, Lille Catholic University, Lille, France

³ Centre de Pharmacovigilance, CHU de Bordeaux, Université de Bordeaux, UMR 1219, Bordeaux, Bordeaux, France

† Co-last authors

Contact author:

romain.demailly@inserm.fr

Annexe IX : Script de la fonction GetMeshMajor2 en version originale et modifiée pour l'inclusion des derniers qualificatifs du dernier descripteur de chaque article utilisé dans l'axe III.

#Version initiale

```
GetMeshMajor2 <- fonction (object)
{
  names <- names(object)
  if (any(names == "DescriptorName")) {
    index <- which(names == "DescriptorName")
    index <- min(index):max(index)
    data.frame(Heading = object[index], Type = ifelse(names[index] ==
      "DescriptorName", "Descriptor", "Qualifier"))
  }
  else NA
}
```

#Version corrigée

```
GetMeshMajor2 <- fonction (object)
{
  names <- names(object)
  if (any(names == "DescriptorName")) {
    index <- which(names == "DescriptorName" | names == "QualifierName")
    index <- min(index):max(index)
    data.frame(Heading = object[index], Type = ifelse(names[index] ==
      "DescriptorName", "Descriptor", "Qualifier"))
  }
  else NA
}
```

Annexe X : Signaux et annotations générés par la méthode de détection de signaux quel que soit le nombre de malades exposés au cours de l'axe III.

Pour les valeurs des β , les cases en jaune indiquent des p-values dans $[0.20 ; 0.05[$ et les cases en rouge des p-values ≤ 0.05 . Pour le nombre d'occurrences dans MEDLINE, les cases en rouge indiquent des pMeSH ≤ 0.05 . Pour le p-RD, les cases rouges indiquent un p-RD ≥ 0.20 .

Médicament	β_{FCS} Brut	β_{FCS} DRS	p-RD	Nombre d'occurrences dans MEDLINE	Fréquence de la pathologie chez les exposés	Fréquence de la pathologie chez les non exposés	Nombre de malades exposés	Nombre de malades non exposés	Nombre de non malades exposés	Nombre de non malades non exposés
FCS										
Prednisone	0.75	0.92	0.38	32	0.60%	0.79%	7	453	1162	56903
Metronidazole	0.63	0.77	0.34	3	0.65%	0.79%	17	443	2590	55475
Thiocolchicoside	1.26	1.37	0.25	0	0.96%	0.78%	10	450	1036	57029
Zolpidem	1.21	1.36	0.42	0	1.26%	0.78%	7	453	549	57516
Fludrocortisone et antiinfectieux	0.96	1.19	0.36	2	0.84%	0.79%	5	455	588	57477
Rabeprazole	1.22	1.38	0.20	3	1.05%	0.78%	4	456	376	57689
Mefenamique acide	2.49	2.68	0.36	38	1.60%	0.78%	3	457	185	57880
Associations (analgésiques et anesthésiques)	1.10	1.39	0.48	0	0.90%	0.78%	5	455	551	57514
Amorolfine	1.09	1.39	0.35	6	1.09%	0.78%	3	457	272	57793
Lomefloxacin	1.68	1.87	0.42	29	1.63%	0.78%	5	455	302	57763
Almotriptan	1.84	2.14	0.25	1	1.11%	0.79%	1	459	89	57976
Terbutaline	1.27	1.51	0.30	0	0.88%	0.79%	2	458	226	57839
Fractions insaponifiables d'huile de soja et d'avocat	1.75	2.01	0.22	0	0.96%	0.79%	1	459	103	57962
Insuline glargine	2.04	2.33	0.75	1	3.23%	0.78%	5	455	150	57915
Acétylsalicylique acide en association avec des psychotrope	1.95	2.23	0.25	11	1.56%	0.79%	1	459	63	58002
Aripiprazole	2.44	2.61	0.29	6	5.88%	0.78%	3	457	48	58017
Norethisterone et estrogène	3.05	3.33	0.35	24	1.43%	0.79%	1	459	69	57996
Tenofovir disoproxil et emtricitabine	2.09	2.33	0.60	3	4.55%	0.78%	3	457	63	58002
Nicardipine	1.03	1.37	0.39	28	0.14%	0.80%	2	458	1398	56667
Naratriptan	2.76	3.07	0.43	1	2.04%	0.78%	1	459	48	58017
Olopatadine	1.80	2.10	0.25	38	3.45%	0.78%	2	458	56	58009
Gadobénique acide	2.76	3.09	0.44	0	2.78%	0.78%	1	459	35	58030
Fluindione	3.14	3.38	0.39	0	6.67%	0.78%	2	458	28	58037

Mirtazapine	2.64	3.02	0.49	24	3.85%	0.78%	1	459	25	58040
Ritonavir	2.28	2.47	0.26	3	5.56%	0.78%	3	457	51	58014
Fenoterol et bromure d'ipratropium	2.54	2.89	0.46	4	6.67%	0.78%	2	458	28	58037
Lercanidipine	2.64	2.96	0.41	28	4.76%	0.78%	1	459	20	58045
Ipratropium bromure	1.95	2.28	0.30	4	1.49%	0.79%	1	459	66	57999
Dalteparine	2.89	3.14	0.32	25	4.76%	0.78%	1	459	20	58045
Solifenacine	3.74	4.03	0.36	0	9.09%	0.78%	1	459	10	58055

Médicament	β_{10} brut	β_{10} DRS	p-RD	Nombre d'occurrences dans MEDLINE	Fréquence de la pathologie chez les exposés	Fréquence de la pathologie chez les non exposés	Nombre de malades exposés	Nombre de malades non exposés	Nombre de non malades exposés	Nombre de non malades non exposés
GEU										
Chorionadotropine alfa	0.66	0.71	2.67E-01	0	0.90%	0.48%	16	275	1754	56480
Triamcinolone	1.08	1.15	2.35E-01	0	0.60%	0.50%	5	286	835	57399
Adapalene	1.20	1.38	3.85E-01	0	1.29%	0.49%	3	288	229	58005
Nomegestrol	2.07	2.13	4.01E-01	18	3.87%	0.49%	6	285	149	58085
Iopromide	1.57	1.72	2.98E-01	0	2.25%	0.49%	2	289	87	58147
Tinzaparine	2.30	2.45	4.81E-01	0	2%	0.49%	3	288	139	58095
Labetalol	3.06	3.16	5.73E-01	0	1%	0.49%	4	287	283	57951
Ulipristal	2.17	2.38	3.12E-01	0	8%	0.49%	2	289	24	58210
Darunavir	3.36	3.52	4.38E-01	0	6%	0.49%	2	289	30	58204
Lamivudine et abacavir	3.22	3.44	2.04E-01	0	8%	0.50%	1	290	11	58223

Médicaments											Nombre d'occurrences dans MEDLINE	Fréquence de la pathologie chez les exposés	Fréquence de la pathologie chez les non exposés	Nombre de malades exposés	Nombre de malades non exposés	Nombre de non malades exposés	Nombre de non malades non exposés
	β_{T0} brut	β_{T1} brut	β_{T0} brut	β_{T0} DRS	β_{T1} DRS	β_{T0} DRS	p-RD _{T0}	p-RD _{T1}	p-RD _{T0D}								
Prématurité																	
Lamotrigine	0.87	-2.20	0.90	0.52	-2.95	1.60	-0.63	-0.03	0.57	3	5.0%	6.9%	6	3974	113	53314	
Alprazolam	0.28	0.46	0.70	0.01	0.34	0.94	-3.43	-2.71	0.69	6	10.8%	6.9%	109	3871	897	52530	
Escitalopram	-0.12	0.04	0.99	-0.48	-0.30	1.36	-0.20	-0.20	0.59	34	8.5%	6.9%	42	3938	451	52976	
Spaglumique acide	0.25	0.74	0.74	0.42	0.82	0.94	-0.33	-1.19	0.39	0	9.7%	6.9%	30	3950	281	53146	
Zolpidem	0.07	0.23	0.70	0.05	0.08	0.92	-0.19	-0.30	0.44	3	9.5%	6.9%	52	3928	493	52934	
Mesalazine	0.11	-0.75	0.90	-0.14	-1.14	1.28	-0.20	-0.08	0.60	8	7.7%	6.9%	8	3972	96	53331	
Hydroxychloroquine (sulfate)	0.40	-0.65	2.01	-0.30	-0.73	2.44	-0.43	-0.05	0.78	7	21.8%	6.9%	17	3963	61	53366	
Huile de paraffine en association	0.53	-0.92	0.92	-0.65	-0.80	1.17	-1.18	0.00	0.56	0	6.6%	6.9%	15	3965	213	53214	
Zopiclone	0.29	0.49	0.74	-0.03	0.11	1.18	-0.91	-1.08	0.67	3	10.9%	6.9%	32	3948	263	53164	
Chlorpromazine	-1.00	0.32	1.53	-0.81	0.39	1.79	-0.06	-0.24	0.46	8	11.6%	6.9%	17	3963	129	53298	
Prazepam	-0.26	0.50	1.23	-0.68	0.43	1.53	-0.13	-0.85	0.34	3	10.3%	6.9%	33	3947	289	53138	
Levonorgestrel et estrogène	0.02	0.10	1.05	-0.06	0.07	1.33	-0.29	-0.19	0.20	1	7.1%	6.9%	261	3719	3402	50025	
Hydrocortisone et antiinfectieux	-0.87	-0.07	1.90	-0.84	-1.64	2.41	-0.07	-0.23	0.66	4	6.7%	6.9%	4	3976	56	53371	
HTA																	
Niflumique acide	0.76	0.04	0.16	0.87	0.04	-0.13	0.67	-0.12	-0.09	6	6.3%	3.7%	50	2090	747	54520	
Bromocriptine	-1.35	1.61	-11.40	-1.41	1.90	-11.11	-0.01	0.41	-0.07	6	1.8%	3.7%	4	2136	223	55044	
Acetylcysteine	-0.57	-0.47	1.47	-1.03	-0.29	1.59	-0.11	-0.06	0.26	1	5.7%	3.7%	10	2130	165	55102	
Médicaments à base d'oxyde de zinc	-0.21	1.41	0.67	-0.13	1.66	0.48	-0.08	0.40	-0.55	0	7.3%	3.7%	8	2132	101	55166	
Amorolfine	0.12	0.16	1.45	0.19	0.04	1.68	-0.11	-0.12	0.70	1	6.3%	3.7%	17	2123	254	55013	
Lactulose en association	-10.42	0.79	1.55	-10.32	0.77	1.77	-0.11	-0.37	0.59	0	6.8%	3.7%	7	2133	96	55171	
Mebeverine	-0.50	0.78	2.83	-0.52	0.92	3.15	-0.04	-0.33	0.43	2	4.6%	3.7%	8	2132	166	55101	
Cholestase																	
Chlorhexidine	0.06	-0.37	0.46	0.32	-1.30	0.67	-0.04	-0.23	0.56	6	0.7%	0.6%	25	314	3522	53546	
Associations de sels	-11.59	0.80	0.74	-11.35	0.94	0.98	-0.04	-0.20	0.66	0	1.0%	0.6%	14	325	1351	55717	
Methyldopa (racémique)	-9.97	-12.10	1.08	-11.00	-13.77	1.22	-0.04	-0.06	0.28	8	1.0%	0.6%	4	335	389	56679	
Nicotine	1.62	-12.52	0.26	1.99	-12.31	0.22	0.61	-0.06	-0.05	0	0.6%	0.6%	3	336	544	56524	
Trimebutine	-0.88	0.66	1.58	-0.74	0.16	1.82	0.02	-0.37	0.44	0	0.8%	0.6%	11	328	1407	55661	
Alprazolam	-0.33	0.36	1.33	-1.78	0.11	1.75	-0.28	-0.06	0.60	1	0.9%	0.6%	9	330	997	56071	
Sulfaméthoxazole et triméthoprime	1.40	-11.68	-11.45	1.66	-11.46	-11.32	0.60	-0.06	-0.05	32	0.9%	0.6%	3	336	323	56745	

Omoconazole	2.89	-11.44	1.54	2.96	-12.57	1.90	-5.12	-0.06	0.56	10	2.6%	0.6%	6	333	221	56847
Mesalazine	0.33	-0.77	2.00	0.19	-0.92	2.06	-0.04	-0.04	0.22	21	1.9%	0.6%	2	337	102	56966
Bromocriptine	1.39	-12.17	-11.37	1.77	-12.08	-10.97	0.60	-0.06	-0.05	0	1.3%	0.6%	3	336	224	56844
Buprenorphine	2.74	-1.35	-0.04	3.06	-1.30	-0.01	0.60	-0.01	-0.05	0	3.2%	0.6%	2	337	61	57007
Amorolfine	1.43	-11.81	1.35	1.77	-11.60	1.62	0.60	-0.06	0.15	10	1.5%	0.6%	4	335	267	56801
Acebutolol	-8.40	-11.84	2.73	-9.03	-12.80	2.98	-0.04	-0.06	0.26	13	2.2%	0.6%	1	338	44	57024
Clorazepate potassique	-9.65	-10.49	2.42	-10.27	-11.25	2.59	-0.04	-0.06	0.21	4	1.5%	0.6%	1	338	66	57002
Acetylleucine	0.28	-11.62	2.34	0.29	-12.47	2.68	-0.04	-0.06	0.43	0	0.8%	0.6%	3	336	354	56714
Eletriptan	-12.70	-13.00	4.03	-12.53	-12.75	4.43	-0.04	-0.06	0.51	0	0.6%	0.6%	1	338	167	56901
Mebeverine	-11.37	-11.23	3.74	-12.68	-12.04	4.13	-0.04	-0.06	0.50	3	0.6%	0.6%	1	338	173	56895
MFIU																
Levothyroxine sodique	0.32	-0.68	1.08	0.80	-1.30	1.24	-0.11	-0.14	0.23	0	0.8%	0.4%	14	231	1738	55424
Metopimazine	0.13	0.22	0.85	-0.22	0.13	1.13	-0.29	-0.09	0.80	5	0.5%	0.4%	34	211	6485	50677
Insuline humaine	3.26	0.16	-0.28	4.40	-2.11	-1.10	0.51	-0.62	-0.27	4	0.4%	0.4%	3	242	683	56479
Mometasone	0.19	-0.59	1.14	-0.22	-0.46	1.36	-0.25	0.03	0.63	1	0.5%	0.4%	13	232	2398	54764
Electrolytes	-11.44	0.36	0.83	-12.17	0.36	1.40	-0.11	-0.09	0.68	0	0.6%	0.4%	4	241	625	56537
Ivermectine	1.65	-0.31	1.61	0.81	-1.24	2.46	-19.64	-0.29	0.90	10	1.4%	0.4%	5	240	355	56807
Hydroxychloroquine (sulfate)	-1.80	0.70	2.88	-9.29	-3.32	3.11	0.11	-0.65	0.37	4	1.3%	0.4%	1	244	77	57085
Levetiracetam	-13.44	5.22	-13.61	-14.07	5.90	-13.50	-0.11	0.40	0.00	16	2.3%	0.4%	1	244	42	57120
Zopiclone	-0.73	0.03	2.71	-13.17	0.80	3.16	0.14	-0.09	0.72	1	0.3%	0.4%	1	244	294	56868
Oxacilline	-10.30	-10.51	1.96	-11.01	-10.97	2.56	-0.11	-0.09	0.66	6	1.0%	0.4%	1	244	97	57065
Diazepam	-11.22	-11.00	2.33	-11.72	-11.59	2.88	-0.11	-0.09	0.66	37	0.7%	0.4%	1	244	154	57008
Acebutolol	-8.24	-12.54	3.61	-9.26	-13.63	4.26	-0.11	-0.09	0.95	15	4.4%	0.4%	2	243	43	57119
Clobazam	2.00	-13.70	2.66	1.87	-13.70	3.33	-0.54	-0.09	0.80	16	1.5%	0.4%	1	244	65	57097
Levonorgestrel et estrogene	-0.32	0.30	2.45	-0.75	-1.46	3.01	-0.12	-0.60	0.66	10	0.3%	0.4%	9	236	3654	53508
RCIU																
Chlorpromazine	-9.98	-0.22	1.50	-9.55	-0.75	1.75	-0.14	-0.21	0.22	7	4.1%	2.9%	6	1661	140	55600
Flunisolide	-11.05	-11.04	1.60	-10.87	-10.71	1.94	-0.14	-0.12	0.33	3	3.2%	2.9%	3	1664	90	55650
Clonazepam	0.47	-0.45	1.97	0.04	-0.32	2.30	-0.14	-0.09	0.25	26	7.5%	2.9%	6	1661	74	55666
Flurbiprofene	0.04	1.04	1.74	-0.13	1.26	1.88	-0.25	0.96	-0.27	7	4.0%	2.9%	46	1621	1107	54633
Rifampicine	2.22	-8.56	-8.80	2.55	-8.24	-8.53	0.26	-0.12	-0.04	0	11.1%	2.9%	2	1665	16	55724
Macrosomie																
Immunoglobuline anti-D (rh)	1.19	-0.17	-0.24	1.29	-0.16	-0.20	0.34	-0.09	0.01	0	1.8%	2.0%	88	1029	4914	51376
Insuline aspart	0.81	0.15	1.76	1.76	-0.42	0.03	0.82	-0.43	<-10 ⁴	8	10.3%	1.8%	97	1020	849	55441
Magnesium pidolate	-0.04	-0.84	0.65	-0.07	-0.72	0.91	-0.18	-0.01	0.53	0	2.3%	1.9%	22	1095	935	55355
Zopiclone	0.19	-0.24	1.94	-0.18	-0.18	2.35	-0.25	-0.10	0.84	0	3.7%	1.9%	11	1106	284	56006
Rougeole en association avec oreillons et rubeole, virus vivants attenués	1.15	2.06	-9.66	1.36	1.99	-10.40	0.34	-5.65	-0.09	0	5.4%	1.9%	9	1108	159	56131
Polyhydramnios																
Econazole	-0.21	0.44	0.41	-0.29	0.11	0.45	-0.06	-0.66	0.22	0	0.8%	0.6%	79	276	9513	47539

Fusidique acide	0.54	0.44	0.77	-0.02	0.28	0.96	-0.12	-0.08	0.51	0	0.9%	0.6%	22	333	2370	54682
Formoterol et budesonide	0.07	1.29	-0.08	-0.24	1.60	-0.49	-0.20	0.34	-0.32	0	1.6%	0.6%	10	345	617	56435
Loratadine	1.25	0.07	-11.54	1.40	-0.52	-11.41	0.20	-0.26	-0.06	0	1.1%	0.6%	5	350	450	56602
Zolpidem	-1.03	1.01	1.53	-2.14	0.88	2.03	-0.08	-0.08	0.51	0	1.1%	0.6%	6	349	539	56513
Methadone	0.03	-13.17	2.65	0.02	-13.11	2.86	-0.07	-0.08	0.22	0	1.8%	0.6%	1	354	54	56998
Tinidazole	1.84	-10.66	1.01	2.08	-10.46	1.15	0.20	-0.08	-0.06	0	1.5%	0.6%	2	353	132	56920
Acetylleucine	1.12	1.33	-9.81	1.25	1.47	-9.64	0.20	-0.11	-0.06	0	1.7%	0.6%	6	349	351	56701
Carbamazepine	2.75	-11.28	-7.54	3.00	-11.27	-7.27	0.22	-0.08	-0.06	0	3.3%	0.6%	1	354	29	57023
Meclozine	2.97	-10.52	-10.52	3.15	-10.27	-10.32	0.29	-0.08	-0.06	0	3.6%	0.6%	2	353	54	56998
Tiotropium bromure	2.57	-12.00	-12.05	2.82	-12.11	-12.03	0.20	-0.08	-0.06	0	2.9%	0.6%	1	354	33	57019
Amlodipine	0.76	0.45	3.00	-3.47	-0.12	3.95	-0.31	-0.09	0.67	0	5.1%	0.6%	2	353	37	57015
Vomissements																
Omeprazole	0.27	1.68	0.50	0.53	-0.72	0.60	0.44	<-10 ⁴	0.91	2	1.9%	0.6%	160	272	8357	48618
Fenticonazole	0.68	0.10	0.32	0.28	-0.30	0.58	-3.90	-0.43	0.78	1	1.0%	0.7%	39	393	3909	53066
Esomeprazole	-0.75	2.27	1.02	-0.46	-0.45	1.22	0.06	<-10 ⁴	0.98	2	3.4%	0.6%	93	339	2684	54291
Metopimazine	-0.08	1.47	0.71	-0.27	-0.17	1.04	-0.28	<-10 ⁴	0.90	3	2.5%	0.5%	160	272	6359	50616
Ursodesoxycholique acide	0.39	2.62	0.70	0.59	3.20	-0.05	-0.15	0.64	-0.06	0	3.8%	0.7%	7	425	178	56797
Triamcinolone	0.79	-0.89	-11.75	1.11	-2.27	-11.33	0.35	-0.19	-0.04	0	0.7%	0.8%	6	426	825	56150
Potassium chlorure	-14.14	3.69	1.63	-14.10	2.26	1.97	-0.15	<-10 ⁴	0.99	0	11.0%	0.7%	37	395	298	56677
Amphotericine b	0.23	-10.98	1.27	-0.20	-10.90	1.51	-0.19	-0.13	0.48	5	0.6%	0.8%	2	430	311	56664
Tramadol	0.58	0.73	1.54	0.36	-0.10	1.84	-1.17	-1.33	0.64	18	1.6%	0.7%	13	419	778	56197
Citalopram	1.15	-13.53	2.75	1.33	-13.65	3.02	-0.40	-0.13	0.25	0	2.3%	0.8%	3	429	126	56849
Acebutolol	-8.78	-11.88	2.37	-8.44	-11.87	2.67	-0.15	-0.13	0.38	1	2.2%	0.8%	1	431	44	56931
Nefopam	0.78	-10.15	2.42	0.96	-11.12	2.63	-0.15	-0.13	0.38	2	0.8%	0.8%	1	431	128	56847
Cimetidine	-10.89	-11.14	1.87	-10.70	-11.43	2.27	-0.15	-0.13	0.37	1	1.8%	0.8%	1	431	55	56920
Fluoxetine	1.05	-2.02	3.19	0.14	-1.85	3.93	-1.17	-0.03	0.46	1	1.7%	0.8%	3	429	178	56797
Pyrimethamine	-7.80	NA	2.20	-7.34	NA	2.62	-0.15	NA	0.50	7	6.3%	0.8%	1	431	15	56960
Dexchlorpheniramine en association	0.40	-9.83	2.28	0.68	-10.67	2.72	-0.15	-0.13	0.46	0	2.2%	0.8%	3	429	135	56840
Sulfadiazine	-6.80	NA	2.28	-6.38	NA	2.66	-0.15	NA	0.45	1	7.1%	0.8%	1	431	13	56962
Ondansetron	2.93	3.73	2.53	2.97	2.33	2.69	0.15	<-10 ⁴	0.71	5	27.5%	0.7%	14	418	37	56938
Benzoate de benzyle	4.77	-8.80	3.16	5.17	-8.57	3.50	-0.37	-0.13	0.32	0	6.3%	0.8%	1	431	15	56960
Pancréatite																
Paracetamol	0.22	0.68	0.60	-0.13	0.39	1.20	-0.22	-0.04	0.84	23	0.1%	0.0%	19	2	39192	18194
Esomeprazole	1.19	2.05	-0.76	1.95	-0.98	-0.96	0.87	-38.53	-0.04	36	0.2%	0.0%	5	16	2772	54614
Cefixime	-12.35	0.24	1.82	-13.04	-1.98	2.15	-0.04	-0.74	0.77	59	0.1%	0.0%	3	18	3200	54186
Metoclopramide	-12.59	1.48	1.33	-12.25	0.71	1.76	-0.04	<-10 ²	0.79	27	0.1%	0.0%	10	11	9079	48307
Lactulose	-11.72	0.73	1.82	-12.71	0.92	2.10	-0.04	-0.04	0.59	22	0.1%	0.0%	2	19	1692	55694
Electrolytes	2.33	-12.66	2.57	2.09	-13.48	2.77	-0.64	-0.04	0.62	0	0.5%	0.0%	3	18	626	56760
Larmes artificielles et diverses autres preparations	-13.20	-13.21	2.57	-13.42	-12.99	2.77	-0.04	-0.04	0.52	0	0.0%	0.0%	1	21	677	56709

Tobramycine	-12.18	-12.17	2.86	-11.82	-11.86	3.22	-0.04	-0.04	0.62	59	0.3%	0.0%	1	20	391	56995
Carboxymaltose ferrique	-8.19	-8.19	3.20	-7.92	-8.22	3.41	-0.04	-0.04	0.40	0	1.3%	0.0%	1	20	78	57308
Cefadroxil	-10.13	-10.12	4.08	-9.82	-9.81	4.43	-0.04	-0.04	0.75	59	0.0%	0.0%	1	20	86	57300
Ketotifene	-11.90	-11.99	4.97	-12.74	-12.85	5.13	-0.04	-0.04	0.28	5	0.0%	0.0%	1	21	137	57249
Infections																
Valaciclovir	0.36	0.35	1.53	0.30	0.20	1.72	-3.76	-1.89	1.00	0	15.1%	5.4%	124	3075	696	53512
Diphterie-coqueluche-poliomyelite-tetanos	-0.08	0.56	1.14	-0.20	0.27	1.36	-0.26	-6.40	0.99	0	7.7%	5.5%	88	3111	1054	53154
Tenofovir disoproxil et emtricitabine	2.40	2.48	2.96	2.05	2.39	3.19	-30.30	-6.48	0.50	0	86.9%	5.5%	53	3146	8	54200
Tiaprofenique acide	0.34	-0.23	1.05	-0.17	-0.56	1.41	-23.88	-0.16	0.36	0	6.9%	5.5%	90	3109	1213	52995
Tenofovir disoproxil	1.35	-1.48	3.75	1.99	-2.35	4.22	-0.86	-0.13	0.88	0	68.0%	5.6%	17	3182	8	54200
Tiotropium bromure	0.00	0.31	1.70	-0.77	-0.97	3.30	-0.36	-0.37	0.57	0	8.8%	5.6%	3	3196	31	54177
Colique néphrétique																
Secnidazole	0.15	-12.12	0.83	-0.73	-14.51	0.92	-0.31	-0.02	0.35	7	0.5%	0.4%	6	200	1270	55931
Trimebutine	-0.07	0.49	1.52	-0.04	0.03	1.66	-0.01	-0.02	0.24	1	0.6%	0.4%	8	198	1410	55791
Dextropropoxyphene assoc. sauf aux psycholeptiques	0.91	-12.33	1.55	0.79	-12.29	1.67	-0.87	-0.02	0.24	5	0.9%	0.4%	9	197	1021	56180
Tramadol	-0.37	1.31	1.41	-0.98	1.43	1.67	-0.20	-0.45	0.45	5	1.1%	0.4%	9	197	782	56419
Ivermectine	1.09	-11.84	2.16	-1.06	-14.82	2.35	-0.37	-0.02	0.46	2	0.6%	0.4%	2	204	358	56843
Mesalazine	-12.01	-13.03	2.57	-11.97	-13.03	2.77	-0.04	-0.02	0.29	2	0.0%	0.4%	1	205	104	57097
Oxiconazole	1.05	1.16	1.98	0.63	1.27	2.20	-0.04	-0.02	0.50	2	1.2%	0.4%	2	204	164	57037
Ciprofloxacine	0.48	2.41	-10.38	-1.04	2.58	-10.33	-0.47	0.84	-0.03	12	1.5%	0.4%	7	199	448	56753
Calcium folinate	-9.90	-10.98	2.42	-9.76	-10.84	2.63	-0.04	-0.02	0.29	0	2.9%	0.4%	2	204	66	57135
Autres emollients et protecteurs	1.14	-11.31	2.34	1.23	-13.90	2.52	-0.04	-0.02	0.24	0	1.1%	0.4%	2	204	176	57025
Meclozine	-10.05	-10.05	3.12	-9.81	-9.76	3.35	-0.04	-0.02	0.41	0	1.8%	0.4%	1	205	55	57146
Oxybutynine	-9.32	-7.73	4.82	-9.16	-7.87	5.08	-0.04	-0.02	0.46	1	6.7%	0.4%	1	205	14	57187
Thromboses																
Sulfate ferreux	0.28	0.07	0.20	0.19	0.03	0.26	-0.21	-0.16	0.56	0	1.0%	0.9%	345	202	34542	22318
Enoxaparine	-0.02	0.20	2.99	-0.10	0.05	3.11	-0.22	-0.16	1.00	465	9.6%	0.8%	76	471	719	56141
Nefopam	1.13	0.65	2.59	1.12	-0.25	2.74	-0.56	-0.21	0.58	11	3.1%	1.0%	4	543	125	56735
Ketotifene	-11.55	0.75	2.00	-18.64	0.54	2.30	-0.18	-0.16	0.28	4	1.5%	1.0%	2	545	135	56725
Zidovudine et lamivudine	-9.12	-11.78	2.62	-9.01	-11.98	3.04	-0.17	-0.16	0.30	28	5.3%	1.0%	1	546	18	56842
Rupatadine	-12.13	1.01	1.97	-13.00	0.96	2.34	-0.17	-0.16	0.31	0	1.2%	1.0%	2	545	159	56701
Meclozine	2.49	1.62	2.17	2.63	1.96	2.54	-0.59	-0.17	0.35	7	5.4%	1.0%	3	544	53	56807
Nadroparine	-8.00	0.52	3.98	-7.74	0.54	4.01	-0.17	-0.16	0.27	448	16.7%	1.0%	3	544	15	56845
Fondaparinux	1.10	1.20	3.65	1.14	1.08	3.96	-0.17	-0.16	0.77	423	4.0%	1.0%	2	545	48	56812
Insuffisance rénale																
Insuline aspart	-13.78	3.32	-0.30	-13.63	4.66	-1.50	-0.02	0.97	-0.46	69	0.0%	0.0%	1	19	946	56441
Fusidique acide	-14.01	-14.07	2.01	-14.01	-13.63	2.40	-0.02	-0.03	0.57	459	0.1%	0.0%	2	18	2390	54997
Enoxaparine	-13.27	2.81	-0.18	-13.06	3.49	-1.02	-0.02	0.96	-0.40	72	0.3%	0.0%	2	18	793	56594
Insuline detemir	-12.65	3.57	0.82	-12.62	4.88	-0.09	-0.02	0.97	-0.02	69	0.0%	0.0%	1	19	284	57103

Azithromycine	1.07	-12.19	2.28	-10.23	-12.68	2.94	-0.02	-0.03	0.71	437	0.2%	0.0%	2	18	1342	56045
Progesterone	-0.98	1.55	2.83	-2.22	2.11	2.67	-0.15	0.89	-11.55	1	0.1%	0.0%	3	17	4410	52977
Spiramycine en association avec autres antibacteriens	-13.12	2.12	-13.15	-13.61	2.77	-13.68	-0.02	0.64	0.00	449	0.1%	0.0%	1	19	1224	56163
Tramadol	1.09	2.22	-12.11	-12.71	2.96	-12.91	-0.02	0.72	0.00	167	0.3%	0.0%	2	18	789	56598
Autres antiinfectieux	-11.37	3.90	-11.71	-11.95	4.60	-12.45	-0.02	0.71	0.00	0	0.0%	0.0%	1	20	202	57185
Hydroxychloroquine (sulfate)	1.48	1.20	1.51	-4.04	-4.93	5.27	-0.18	-0.23	1.00	109	2.6%	0.0%	2	18	76	57311
Tramadol en association	-13.23	2.33	-12.78	-14.33	2.85	-13.00	-0.02	0.57	0.00	167	0.2%	0.0%	2	18	1159	56228
Ciprofloxacine	-12.85	-12.75	4.29	-12.32	-12.30	4.69	-0.02	-0.03	0.63	748	0.0%	0.0%	1	19	455	56932
Cefotiam	3.38	-11.00	-11.25	4.10	-11.74	-16.38	0.61	-0.03	0.00	433	0.0%	0.0%	1	19	139	57248
Insuffisance hépatique																
Paraffine et produits gras	2.10	-15.68	2.31	1.86	-15.54	2.77	-0.81	-0.01	0.81	0	0.1%	0.0%	2	5	4266	53134
Ciclopirox	-13.91	-14.09	2.16	-14.23	-15.44	3.15	-0.02	-0.01	0.68	1	0.0%	0.0%	1	6	2579	54821
Lactulose	-13.11	-13.19	2.60	-13.67	-13.52	3.20	-0.02	-0.01	0.67	0	0.1%	0.0%	1	6	1693	55707
Macrogol en association	2.61	2.04	-13.89	3.41	-2.03	-12.07	0.34	-0.22	0.01	0	0.1%	0.0%	2	5	1727	55673
Budesonide	3.07	-13.65	-13.02	4.01	-15.13	-13.56	0.70	-0.01	0.01	0	0.1%	0.0%	1	6	1212	56188
Antiacides : autres associations	-11.85	-12.28	2.98	-11.75	-12.64	4.19	-0.02	-0.01	0.84	0	0.0%	0.0%	1	6	944	56456
Hydrocortisone butyrate	2.82	-13.27	-13.12	3.82	-13.79	-13.58	0.73	-0.01	0.01	0	0.0%	0.0%	1	6	1296	56104
Hexamidine	3.18	-13.50	-13.04	4.22	-14.13	-13.39	0.68	-0.01	0.01	0	0.0%	0.0%	1	6	963	56437
Miconazole	-12.49	-12.24	3.25	-13.13	-12.63	4.56	-0.02	-0.01	0.85	1	0.0%	0.0%	1	6	731	56669
Azithromycine	-12.95	-13.37	3.41	-13.24	-14.15	3.51	-0.02	-0.01	0.40	0	0.1%	0.0%	1	6	1343	56057

Titre : Détection automatisée de signaux en pharmacovigilance chez la femme enceinte à partir des bases médico-administratives

Mots clés : Pharmacovigilance, Grossesse, Détection de signal, Scores de propension et pronostique en grande dimension, Echantillon généraliste des bénéficiaires, MEDLINE

Résumé : L'utilisation des médicaments est souvent nécessaire au cours de la grossesse malgré un manque de connaissance de leurs effets indésirables sur la grossesse ou le fœtus. L'identification des effets indésirables des médicaments commercialisés au moyen d'outils statistiques de détection de signaux repose classiquement sur l'exploitation de grandes bases de notifications spontanées dans lesquelles le statut de grossesse est peu présent. Les bases médico-administratives sont de plus en plus utilisées en pharmacoépidémiologie y compris chez la femme enceinte. Elles sont donc potentiellement intéressantes pour une pharmacovigilance automatisée. En France, le Système National des Données de Santé couvre la quasi-totalité de la population française et les travaux de la thèse portent sur l'exploitation de son échantillon permanent, l'Echantillon Généraliste des Bénéficiaires. Le premier axe décrit la prescription des médicaments chez la femme enceinte et plus particulièrement les médicaments tératogènes ou fœtotoxiques et les suppléments recommandés au cours de la grossesse. Nous trouvons que les femmes enceintes se voient délivrer beaucoup de médicaments au cours de la grossesse. Les médicaments à risque connu sont peu délivrés et les suppléments recommandés sont en augmentation durant la période d'étude. Les femmes enceintes ayant de faibles revenus ont plus de délivrances de médicaments mais ont moins de délivrances de suppléments. Le deuxième axe porte sur le développement d'une méthodologie de détection de signal basée sur l'utilisation du score de propension ou du score pronostique en grande dimension. Cette méthodologie, déclinée en 21 modalités, est appliquée pour identifier des médicaments possiblement associés à une augmentation du risque de prématurité. Un critère de détection dérivé de ces scores, le p-RD (p-value relative decrease), est proposé et sa pertinence est évaluée grâce à un ensemble de référence créé à partir d'une revue manuelle de la littérature de MEDLINE complétée par une expertise pharmacologique. Les résultats montrent que l'utilisation du p-RD dérivé du score pronostique permet de mieux prendre en compte la confusion et de limiter les biais d'indication et protopathique. Pour le troisième axe, le p-RD est appliqué à vingt pathologies spécifiques ou non de la grossesse et combiné à un requête automatisé des mots-clés MeSH des articles de MEDLINE. La pertinence des signaux générés par le p-RD dépend à la fois de fréquence de l'exposition médicamenteuse et de la pathologie et du fait que la pathologie soit bien caractérisée. Le requête automatisé permet une annotation facilitée des effets indésirables médicamenteux connus. En conclusion, cette thèse montre l'intérêt des données médico-administratives pour analyser l'évolution de la prescription de médicaments au cours de la grossesse et pour la détection de signaux en pharmacovigilance chez la femme enceinte.

Title: Automated signal detection in pharmacovigilance on pregnant women from medical administrative databases

Keywords: Pharmacovigilance, Pregnancy, Signal detection, High dimensional propensity and disease risk score, National health insurance permanent sample, MEDLINE

Abstract: The use of drugs is often necessary during pregnancy despite a lack of knowledge of their adverse effects on pregnancy or the fetus. The identification of adverse reactions to marketed drugs using statistical signal detection tools classically relies on the use of large spontaneous reporting databases in which pregnancy status is infrequent. Health claims databases are increasingly used in pharmacoepidemiology studies, including those of pregnant women. They are therefore a potential resource for automated pharmacovigilance. In France, the National Health Data System covers almost the entire French population and the thesis focuses on the use of its permanent sample, the Permanent Beneficiaries Sample (EGB). The first axis describes the prescription of drugs for pregnant women and more particularly teratogenic or fetotoxic drugs and supplementations recommended during pregnancy. The results of this work are that pregnant women are dispensed a lot of medications. Known risk drugs are rarely prescribed during pregnancy and recommended supplementation is increased during the study period. Pregnant women on low incomes have more drug prescribed but fewer supplementations. The second axis focuses on the development of a signal detection methodology based on the use of the propensity score or the prognostic score in high dimension. This methodology is applied to identify drugs possibly associated with an increased risk of prematurity. A detection criterion derived from these scores, the p-RD (p-value relative decrease), is proposed and its relevance assessed through a reference set created from a manual review of the MEDLINE literature supplemented by pharmacological expertise. The results show that the use of the p-RD derived from the prognostic score makes it possible to better take into account confusion, and to limit indication and protopathic bias. For the third axis, the p-RD is applied to twenty specific or non-specific pregnancy pathologies and combined with an automated query of MeSH keywords from MEDLINE articles. The relevance of the signals generated by the p-RD depends on both the frequency of drug exposure and pathology and whether the pathology is well characterized. Automated query allows easy annotation of known adverse drug reactions. In conclusion, this thesis shows the value of medico-administrative data for analyzing the evolution of drug prescription during pregnancy and for the detection of pharmacovigilance signals in pregnancy.

