



THÈSE

**En vue de l'obtention du
DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE TOULOUSE
Délivré par l'Université Toulouse 3 - Paul Sabatier**

**Présentée et soutenue par
Justine BENEVENT**

Le 12 novembre 2020

**Conséquences à long terme de l'exposition in utero à des
médicaments**

Ecole doctorale : **BSB - Biologie, Santé, Biotechnologies**

Spécialité : **PHARMACOLOGIE**

Unité de recherche :

LEASP - Laboratoire d'Epidémiologie et Analyses en santé publique

Thèse dirigée par
Christine DAMASE-MICHEL

Jury

Mme Alice Panchaud, Rapporteur

M. Bruno Falissard, Rapporteur

Mme Joëlle Micallef, Examinatrice

Mme Elisabeth Eléfant, Examinatrice

Mme Florentia Kaguelidou, Examinatrice

Mme Agnès Sommet, Examinatrice

Mme Christine DAMASE-MICHEL, Directrice de thèse

Résumé

Les femmes enceintes n'étant généralement pas incluses dans les essais cliniques, la plupart des médicaments sont mis sur le marché sans profil de sécurité établi pendant la grossesse. L'évaluation clinique des médicaments pendant la vie prénatale est réalisée après l'autorisation de mise sur le marché. La pharmaco-épidémiologie constitue donc un outil incontournable dans ce domaine. De nombreuses sources de données peuvent être utilisées en pharmaco-épidémiologie pour l'évaluation de la sécurité des médicaments pendant la grossesse (**publication numéro 1**).

L'exposition à des médicaments pendant la vie intra-utérine peut provoquer, entre autres, des dommages dont les conséquences ne seront observables que plus tard dans la vie, comme par exemple des anomalies du développement. Malheureusement, les données disponibles pour évaluer ce type d'effets sont insuffisantes. La cohorte POMME (PrescriptiOns Médicaments Mères Enfants) a été mise en place pour l'évaluation des conséquences à long terme de l'exposition aux médicaments pendant la vie prénatale (**publication numéro 2**). POMME est une cohorte d'enfants nés en Haute-Garonne en 2010 ou en 2015. Elle détient des informations médicales anonymes ainsi que des données sur les médicaments et les soins de santé remboursés aux enfants, à partir du jour de leur conception jusqu'à leur enfance.

Cette cohorte a permis la réalisation de deux études sur les conséquences de l'exposition médicamenteuse prénatale. La première est une étude de cohorte, dont l'objectif était d'évaluer l'association entre l'exposition prénatale à des médicaments possédant des propriétés atropiniques et le recours aux médicaments des troubles digestifs chez l'enfant entre 0 et 3 ans (**publication numéro 3**). Cette étude a mis en évidence que les enfants exposés avaient reçu significativement plus de prescriptions de médicaments des troubles digestifs que les non exposés. La deuxième étude est une étude cas-témoins, dont l'objectif était de comparer l'exposition prénatale à l'ensemble des classes ATC (Anatomique, Thérapeutique et Chimique) entre des enfants (0-8 ans) ayant un parcours de soin en neuropsychiatrie et des témoins (**publication numéro 4**). Cette étude retrouvait une différence statistiquement significative d'exposition prénatale aux médicaments du système nerveux (antalgiques exclus) entre les cas et les témoins. Des différences ont également été observées pour d'autres classes ATC, comme celle du système musculo-squelettique et celle du système génito-urinaire et hormones sexuelles.

Récemment, le concept d'exposition pendant la période précoce de l'enfance, qui considère la vie prénatale et la petite enfance comme un continuum, a émergé dans le contexte des études de sécurité des médicaments à long terme. Une description de l'évolution, entre 2010 et 2015, de l'exposition médicamenteuse chez les enfants, depuis le jour de la conception jusqu'à l'âge de deux ans, a été réalisée au sein de la cohorte POMME (**publication numéro 5**). Cette étude a mis en évidence une diminution de la prescription médicamenteuse au cours de la période précoce de l'enfance.

L'évaluation des effets à long terme des médicaments après exposition prénatale constitue actuellement un enjeu majeur. Dans la mesure où les mécanismes en jeu dans les effets à long terme sont, pour certains, liés à des propriétés des médicaments bien établies, une expertise en pharmacologie permet d'anticiper des potentiels effets à long terme des médicaments en fonction de leurs propriétés pharmacodynamiques. Ce type d'effets nécessite, pour pouvoir être étudié en pharmaco-épidémiologie, de disposer d'outils adaptés, dont fait partie la cohorte POMME. Il est important de considérer la vie prénatale et la petite enfance comme un continuum, puisque l'exposition aux médicaments commence dès le jour de la conception.

Abstract

As pregnant women are generally not included in clinical trials, most medications are placed into the market without an established safety profile in human pregnancy. Hence, medications assessment during prenatal life is carried out after marketing authorization, mainly through pharmacoepidemiological studies. Many data sources can be used in pharmacoepidemiology for the assessment of medication safety during pregnancy (**publication number 1**).

Medications exposure during intrauterine life can cause delayed side effects, such as neurodevelopmental disorders. Unfortunately, there is a lack of data to assess such effects. The POMME (Prescription Medications for Mothers and Children) cohort, was set up to assess long-term consequences of prenatal medication exposure (**Publication number 2**). POMME is a cohort of children born in Haute-Garonne in 2010 or in 2015. It holds anonymous medical information as well as data about medicines and health care reimbursed for children, from the day of their conception until their childhood.

Using this cohort, two studies on consequences of prenatal medication exposure were carried out. The first is a cohort study that aimed at evaluating the association between prenatal exposure to atropinic medications and the use of medications for digestive disorders in children aged 0 to 3 years (**publication number 3**). This study highlighted that exposed children were prescribed significantly more medication for digestive disorders than unexposed children. The second study is a case-control study that compared prenatal exposure to all classes of drugs, psychotropic or not, between children (0-8 years old) with a history of neuropsychiatric care and children in a control group (**publication number 4**). This study showed a statistically significant difference in prenatal exposure to nervous system drugs (excluding analgesics) between the groups. Differences were also observed for other medication classes, such as “Musculoskeletal” and “Genito-urinary System and Sex Hormones”.

Recently, the concept of early childhood exposure, which considers prenatal and early childhood as a continuum, has emerged in the context of long-term medication safety studies. A description of the evolution, between 2010 and 2015, of children medication exposure, from the day of conception until the age of two was performed using the POMME cohort (**Publication number 5**). This study emphasized a decrease in medication prescription during the early childhood period.

Assessing long-term effects after medication prenatal exposure is crucial. An expertise in pharmacology is an absolute prerequisite to anticipate potential long-term effects of medications based on their pharmacodynamic properties. Suitable tools, such as the POMME cohort, are necessary to study those effects in pharmaco-epidemiology. Prenatal life and infancy should be considered as a continuum since medication exposure starts from the day of conception.

Résumé court pour le grand public

La prise d'un médicament pendant la grossesse peut avoir des conséquences à long terme pour l'enfant, comme par exemple la survenue de troubles neuro-développementaux. La cohorte POMME a été mise en place pour l'évaluation de ce type d'effets. Elle a permis d'une part d'étudier les conséquences digestives entre 0 et 3 ans de l'exposition *in utero* à des médicaments possédant des propriétés atropiniques et d'autre part de comparer l'exposition prénatale à l'ensemble des classes médicamenteuses entre des enfants ayant un parcours de soin en neuropsychiatrie et des témoins. Une expertise en pharmacologie permet d'anticiper les potentiels effets à long terme des médicaments. Ce type d'effets nécessite, pour pouvoir être étudié en pharmaco-épidémiologie, de disposer d'outils adaptés, comme par exemple la cohorte POMME. Il est important de considérer la vie prénatale et la petite enfance comme un continuum, puisque l'exposition aux médicaments commence dès le jour de la conception.

Short abstract

Medications exposure during intrauterine life can cause delayed side effects, as for example neurodevelopmental disorders. The POMME cohort was set up to assess such effects. Using this cohort, on the one hand we examined the association between prenatal exposure to atropinic medications and the onset of digestive disorders in children (0-3 years) and on the other hand we compared prenatal exposure to all classes of drugs, between children (0-8 years) with a history of neuropsychiatric care and controls. An expertise in pharmacology is a prerequisite to anticipate potential long-term effects of medications. Suitable tools, such as the POMME cohort, are necessary to study those effects in pharmaco-epidemiology. Prenatal life and infancy should be considered as a continuum since medication exposure starts from the day of conception.

Remerciements

A Christine Damase-Michel,

Christine, je tiens à t'exprimer ici mon infinie reconnaissance. Nous nous connaissons depuis presque 20 ans maintenant et je mesure tous les jours la chance que j'ai de t'avoir rencontrée. Depuis toutes ces années tu es animée par la même passion pour ton travail et c'est ce qui a rendu cette thèse si intéressante. J'apprends énormément à tes côtés, et ce n'est pas fini ! Tu as toujours fait preuve de bienveillance à mon égard et tu m'as soutenue et accompagnée avec patience et détermination. Tu as su trouver les mots pour me motiver et me remonter le moral quand j'en avais besoin. Je sais que la porte de ton bureau m'est toujours ouverte et que j'y trouverai une oreille attentive et des conseils précieux que ce soit sur le plan professionnel ou personnel. Je te remercie pour le temps que tu m'as dédié pendant ces quatre années. Enfin, je te remercie d'avoir été compréhensive et de m'avoir soutenue dans mon projet d'enfant pendant ma thèse, j'en ai été extrêmement touchée. Tu es pour moi un modèle à suivre.

Aux membres du jury,

Je remercie sincèrement Alice Panchaud et Bruno Falissard d'avoir pris le temps de rapporter ce travail. C'est également avec grand plaisir que je remercie Joëlle Micallef, Elisabeth Eléfant et Florentia Kaguelidou d'avoir accepté de participer à mon jury. J'en suis très honorée.

A Agnès Sommet,

Agnès, je te remercie de ton soutien et ta gentillesse. Tu as toujours été disponible pour répondre à mes questions ou pour discuter autour d'un café, et ce malgré ton emploi du temps bien rempli ! Je suis admirative pour tout ce que tu as accompli ces dernières années. Je tiens à te dire que je suis heureuse de ta nouvelle position de chef de service et je te souhaite tous mes vœux de réussite pour la suite.

Aux membres de l'équipe grossesse,

Isabelle, Mélanie, Caroline et Anna-Belle, c'est un plaisir pour moi de travailler avec vous toutes ! Isabelle, merci pour ta bonne humeur et pour ton aide tout au long de la réalisation de cette thèse. Tes conseils d'experte sont très précieux pour moi. Mélanie, je tiens à t'exprimer ici mon immense reconnaissance et affection. Nous sommes devenues bien plus que des collègues et notre amitié compte beaucoup pour moi. Cette thèse n'aurait pas abouti sans toi. Tu m'as aidée à résoudre tous les problèmes que j'ai rencontrés sur SAS : des obstacles insurmontables pour moi, des petites broutilles pour toi ! Merci pour tous les bons moments que nous passons ensemble. Caroline, je te suis très reconnaissante de ton implication dans ce travail et de toute l'aide que tu m'as apportée. Tu as participé à la plupart des réunions et ton avis a beaucoup compté pour l'ensemble des décisions que nous avons prises. Je te remercie également de ta patience à mon égard et ta pédagogie quand, au début de ma thèse, j'étais un peu perdue au milieu de toutes les données de POMME ! Anna-belle, je suis heureuse que tu aies rejoint l'équipe et que nous puissions travailler ensemble à mon retour.

A mes collègues,

Merci à mes collègues et amies Vanessa, Sibylle, Cécile et Margaux ! Vous êtes au top et c'est toujours un plaisir pour moi de passer du temps avec vous. Jean-Louis, je vous suis reconnaissante du soutien que vous m'avez apporté depuis de nombreuses années et de tout ce que vous m'avez transmis que ce soit dans le domaine de la recherche ou de l'enseignement. Merci Fabien pour ta gentillesse, ta disponibilité et de m'accompagner dans chaque étape de mon parcours professionnel ! Gaëlle, un grand merci de m'avoir apporté ton aide à chaque fois que j'en ai eu besoin (et il y en a eu beaucoup !). Tu es efficace, débrouillarde, rapide, gentille, drôle, intelligente : que de qualités ! Vivement mon retour que nous puissions à nouveau « papoter » ! Alexis je te remercie pour ta participation à une de mes études. Tu es passionné par ton travail et c'est toujours un plaisir d'échanger avec toi ! Je remercie également tous ceux qui font de ce service un lieu où je me sens bien : Pascale, Haleh, Jean-Michel Senard, Chritine Breffel, Anna, François, Geneviève, Sandra, Maryse, Jean-Michel Du-Plantier, Nathalie, Claire, Marie, Emilie, Dorothée, Babeth et Anne.

A mes amies,

Un grand merci à mes amies pour leur soutien au cours de ces quatre années : Pauline, Quiterie, Marine, Marie, Marie-Céline, Anne-Lise, Jeanne et Nelly !

A ma famille,

Enfin, mes derniers remerciements vont à ma famille. Papa, Maman, je ne vous remercierai jamais assez de tout ce que vous avez fait pour moi. Votre amour m'a toujours porté pour la réalisation de mes études. Vous n'avez jamais douté de moi et votre soutien moral m'a donné la force de toujours finir ce que j'ai entrepris. Vous m'avez aidée à chaque fois que vous avez pu le faire : relecture, impression, garde d'enfant... Vous êtes des parents en or ! Merci à Camille et Clémence de leur soutien et leur aide. J'ai tellement de chance d'avoir deux sœurs comme vous ! Je suis heureuse que nous soyons si proches. Alexandre, Apolline et Basile, merci pour tous les bons moments que nous passons ensemble ! Mickaël, merci pour ton amour, ton soutien. Je suis bien consciente d'imposer beaucoup de choses en ce moment et pourtant tu as toujours tout abordé de façon simple et positive. Merci pour m'avoir réconfortée dans les moments difficiles. Et bien sûr, je te remercie d'avoir géré l'intendance et pour tous les bons petits plats que tu nous prépares ! Je t'aime jusqu'à la lune, et retour ! Comme ces remerciements sont dédiés à l'ensemble des personnes qui comptent pour moi, Bérénice tu as ta place ici. Tu es mon rayon de soleil !

Liste des abréviations

ALD	Affection longue durée
AMM	Autorisation de mise sur le marché
Atih	Agence technique de l'information hospitalière
ATC	Anatomique, Thérapeutique et Chimique
CESSI	Centre d'Etudes des Sécurités du Système d'Information
CepiDc	Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès
CMPP	Centre médico-psycho-pédagogique
CPAM	Caisse Primaire d'Assurance Maladie
CPDPN	Centre Pluridisciplinaire régional de Diagnostic Prénatal
CPRD	Clinical Practice Research Datalink
EGB	Echantillon Généraliste de Bénéficiaires
EUROCAT	European surveillance of congenital anomalies
HTA	Hypertension artérielle
IRS	Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine
MAP	Menace d'accouchement prématuré
PMI	Protection Maternelle et Infantile
PMSI	Programme de médicalisation des systèmes d'information
POMME	PrescriptiOns Médicaments Mères Enfants
QBA	Quantitative bias analysis
RCIU	Retard de croissance intra-utérin
SA	Semaines d'aménorrhée
SG	Semaines de grossesse
SNDS	Système National des Données de Santé
SNIIRAM	Système National d'Information Inter-régime de l'Assurance Maladie
TDAH	Trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité
TIS	Services d'Informations sur les médicaments Tératogènes

Table des matières

RESUME	1
ABSTRACT	3
RESUME COURT POUR LE GRAND PUBLIC	5
SHORT ABSTRACT.....	7
REMERCIEMENTS	9
LISTE DES ABREVIATIONS.....	13
INTRODUCTION.....	17
1. CONTEXTE	17
2. LES SOURCES DE DONNEES DISPONIBLES POUR L’EVALUATION DE LA SECURITE DES MEDICAMENTS PENDANT LA GROSSESSE (PUBLICATION N°1).....	20
3. PUBLICATION N°1	21
CHAPITRE 1	35
LA COHORTE POMME, UN OUTIL POUR L’EVALUATION DES EFFETS A LONG TERME APRES EXPOSITION MEDICAMENTEUSE PRENATALE	35
1. CONTEXTE	35
2. POMME : LA COHORTE POUR EVALUER LES EFFETS A LONG TERME APRES EXPOSITION MEDICAMENTEUSE PRENATALE (RÉSUMÉ DE LA PUBLICATION N°2)	39
3. PUBLICATION N°2	40
CHAPITRE 2	51
EXEMPLES D’APPLICATION : DEUX ETUDES D’EFFETS A LONG TERME SUITE A DES EXPOSITIONS MEDICAMENTEUSES PRENATALES CONDUITES DANS POMME	51
1. ÉTUDE 1 : ASSOCIATION ENTRE L’EXPOSITION PRENATALE AUX MEDICAMENTS POSSEDANT DES PROPRIETES ATROPINIQUES ET LE RECOURS AUX MEDICAMENTS DES TROUBLES DIGESTIFS PENDANT L’ENFANCE	51
1.1. <i>Contexte</i>	51
1.2. <i>Plus de recours aux médicaments des troubles digestifs chez les enfants exposés in utero à des médicaments atropiniques (Résumé de la publication n°3)</i>	56
1.3. <i>Publication n°3.....</i>	56
2. ÉTUDE 2 : EXPOSITION MEDICAMENTEUSE PRENATALE DES ENFANTS AYANT UN PARCOURS DE SOIN EN NEUROPSYCHIATRIE 71	71
2.1. <i>Contexte</i>	71
2.2. <i>Exposition médicamenteuse prénatale des enfants ayant suivi un parcours de soin en neuropsychiatrie : une étude cas-témoins dans la cohorte POMME (Résumé de la publication n°4).....</i>	72
2.3. <i>Publication n°4.....</i>	73
CHAPITRE 3	99

DESCRIPTION DE L'EXPOSITION MEDICAMENTEUSE DEPUIS LA CONCEPTION JUSQU'AUX DEUX ANS DES ENFANTS DE LA COHORTE POMME	99
1. CONTEXTE	99
2. EVOLUTION (2010-2015) DE L'EXPOSITION MEDICAMENTEUSE PENDANT LES PERIODES PRECOCES DE LA VIE : UNE ETUDE DANS LA COHORTE POMME (RESUME DE LA PUBLICATION N°5)	99
3. PUBLICATION N°5	100
DISCUSSION GENERALE	133
1. POMME, UNE COHORTE ADAPTEE A L'ETUDE DES CONSEQUENCES A LONG TERME DE L'EXPOSITION MEDICAMENTEUSE PRENATALE.....	135
2. PREMIER EXEMPLE D'EFFET A LONG TERME APRES EXPOSITION PRENATALE : LES MEDICAMENTS ATROPINIQUES ET LES TROUBLES DIGESTIFS CHEZ LES ENFANTS.	142
3. DEUXIEME EXEMPLE D'APPLICATION : REPERER LES MEDICAMENTS ASSOCIES A LA SURVENUE DE TROUBLES NEUROPSYCHIATRIQUES CHEZ LES ENFANTS.....	146
4. POMME : UN OBSERVATOIRE DES PRESCRIPTIONS CHEZ LES ENFANTS AU COURS DU TEMPS.	150
5. EN SYNTHESE : DES CONSEQUENCES A LONG TERME SUITE A L'EXPOSITION MEDICAMENTEUSE PENDANT LA VIE PRENATALE ET LA PETITE ENFANCE.....	152
6. PERSPECTIVES D'UTILISATION DE LA COHORTE POMME POUR L'ETUDE DES EFFETS A LONG TERME DES MEDICAMENTS..	154
6.1. Perspectives méthodologiques	155
6.2. Perspectives d'élargissement de POMME	158
CONCLUSION.....	161
RÉFÉRENCES.....	163

Introduction

1. Contexte

La prise d'un médicament soulève généralement de nombreuses interrogations pour une femme enceinte, dans la mesure où l'effet bénéfique qu'elle pourra retirer du médicament doit être mis en regard de ses effets indésirables potentiels, non seulement pour elle, mais également pour son enfant à naître. L'embryon et le fœtus sont particulièrement vulnérables aux effets des médicaments, car ils constituent des êtres en développement, et sont donc sensibles à des effets spécifiques tels que les effets tératogènes et les effets à long terme. Pourtant, les femmes enceintes sont, par le fruit du hasard ou de la nécessité, exposées à de nombreux médicaments.

Malheureusement, la plupart des médicaments sont mis sur le marché sans profil de sécurité pendant la grossesse établi (effets tératogènes, foetotoxiques ou développementaux).¹ Trois raisons principales expliquent cette situation. Premièrement, pour des raisons éthiques, les femmes enceintes ne sont généralement pas incluses dans les essais cliniques (sauf si le médicament est spécifiquement destiné à être utilisé pendant la grossesse²). Deuxièmement, même si chaque candidat médicament doit faire l'objet de tests de la reproduction chez l'animal avant son autorisation de mise sur le marché (AMM), il est difficile d'extrapoler les données animales à l'homme car la sensibilité aux effets tératogènes diffère selon l'espèce. Troisièmement, des effectifs importants sont nécessaires pour étudier des risques liés à des expositions rares ou des effets indésirables rares, or les essais cliniques sont généralement conduits sur un nombre trop restreint de sujets. Les risques liés à la prise de médicaments pendant la grossesse, qu'ils soient de type tératogène, foetotoxique ou développemental, sont généralement faibles. Jusqu'à présent, peu de médicaments se sont révélés être des tératogènes majeurs, mais le risque d'effets tératogènes mineurs ou d'effets plus subtils sur le développement embryo-fœtal doit encore être précisé pour la plupart des médicaments. Par exemple, la plupart des anomalies congénitales se produisent à des taux faibles dans la population générale (1 sur 1000 ou 10 000) et la plupart des tératogènes n'augmentent le risque que modérément.³ Cela implique que l'évaluation des médicaments pendant la grossesse doit être effectuée par le biais d'études à grande échelle afin d'avoir une puissance suffisante pour détecter des effets rares. De telles études nécessitent beaucoup de temps et plus le risque d'effet indésirable d'un médicament pris pendant la grossesse est faible, plus le nombre de femmes exposées nécessaires pour détecter ce risque sera élevé et plus il faudra de temps pour le détecter. Par exemple, l'acide valproïque a été commercialisé pour la première fois en 1967 et

les premières données sur ses effets tératogènes ont été publiées dans les années 1980 ⁴, soit 15 ans plus tard. Les premières données sur ses effets à long terme sur le neurodéveloppement ont quant à elles été publiées au début des années 2000, soit près de 40 ans plus tard.^{5,6}

Pour ces trois raisons, les seules données disponibles sur le risque potentiel d'un nouveau médicament après une exposition prénatale proviennent des essais chez l'animal. Les données humaines sont recueillies pendant la phase de commercialisation du médicament, par hasard, c'est-à-dire quand des femmes enceintes prennent des médicaments sans savoir qu'elles sont enceintes, ou par nécessité, quand la prise de médicaments est inévitable et que l'absence de traitement serait plus dangereuse que le médicament lui-même.

La seule solution pour mieux connaître les effets des médicaments pendant la grossesse est de recueillir les données post-AMM d'exposition médicamenteuse pendant la grossesse ainsi que les issues de ces grossesses, afin de réaliser des études de sécurité. Historiquement, les centres d'information sur les médicaments ont été les premiers à recueillir ces informations.^{7,8} Plus récemment, les bases de données médicales ou administratives ont été utilisées pour conduire des études sur la sécurité des médicaments pendant la grossesse. La pharmaco-épidémiologie constitue donc un outil incontournable pour l'étude des risques des médicaments pendant la grossesse chez l'homme. Les études de pharmaco-épidémiologie sont non-interventionnelles, donc éthiquement acceptables, et peuvent être conduites sur de larges populations.

Cependant, en pharmaco-épidémiologie, des contraintes spécifiques au domaine de la grossesse doivent être prises en compte. Tout d'abord, il est indispensable que les données recueillies permettent d'établir avec certitude le lien entre la mère et son enfant, que ce soit lors de naissance vivante, de naissance d'un enfant mort-né, de fausse couche ou d'interruption de grossesse. Un suivi des enfants est nécessaire à plus ou moins long terme pour étudier soit des effets observables à la naissance, tels que la plupart des malformations congénitales, soit des effets dont le diagnostic est plus tardif, tels que les effets développementaux. Ensuite, des informations précises sur la chronologie d'exposition à un médicament pendant la grossesse sont requises car le risque dépend de la période d'exposition. Par exemple, la formation des organes suit un calendrier précis, et une malformation survient en général lorsque l'exposition a lieu pendant la période de formation de l'organe cible. Enfin, les études de pharmaco-épidémiologie doivent prendre en compte de nombreux facteurs de confusion potentiels afin de distinguer les effets du médicament de ceux de l'environnement, de l'indication pour laquelle la mère prend le médicament, etc...

Le grand nombre de femmes enceintes exposées à des médicaments constitue une opportunité d'évaluer la sécurité des médicaments dans cette population. Plusieurs pays ont mis en place différents systèmes de surveillance de la consommation des médicaments pendant la grossesse.

En introduction de ce manuscrit, sera présenté le premier article réalisé dans le cadre de ce travail de thèse, qui avait pour objectif de donner un aperçu des sources de données qui peuvent être utilisées en pharmaco-épidémiologie pour l'évaluation de la sécurité des médicaments pendant la grossesse. Ensuite ce manuscrit sera développé en trois chapitres. Dans le premier chapitre sera présentée la création de la cohorte d'enfants POMME, qui enregistre de manière prospective l'ensemble des médicaments et soins reçus depuis le premier jour de leur vie intra-utérine, permettant la réalisation d'études sur les effets à long terme après exposition médicamenteuse prénatale. Dans le deuxième chapitre, deux exemples d'application utilisant des méthodes différentes (cohorte et cas-témoins) seront présentés : (1) l'étude sur les troubles digestifs chez les enfants exposés *in utero* à des médicaments possédant des propriétés atropiniques et (2) l'étude de l'exposition médicamenteuse prénatale des enfants présentant des troubles neuropsychiatriques. Enfin, dans le troisième chapitre sera présentée l'évolution entre 2010 et 2015, au sein de la cohorte POMME, des prescriptions pendant les périodes précoces de la vie, en considérant la vie intra-utérine et la petite enfance comme un continuum.

2. Les sources de données disponibles pour l'évaluation de la sécurité des médicaments pendant la grossesse (Publication n°1)

Il existe de nombreuses sources de données disponibles pour l'évaluation de la sécurité des médicaments pendant la grossesse. Historiquement, la première source d'information a été les cas rapportés dans la littérature. Par exemple les effets tératogènes de la thalidomide ont fait l'objet d'une publication sous forme d'une petite série de cas dans les années 60. Cela a eu pour conséquence la création de la Pharmacovigilance, qui enregistre systématiquement les notifications d'effets indésirables après la prise de médicaments, notamment pendant la grossesse. De même, les services d'informations sur les médicaments tératogènes (TIS), collectent systématiquement les données sur les expositions médicamenteuses et les issues des grossesses ayant fait l'objet d'une demande d'information auprès des TIS. Les TIS ont été mis en place dans de nombreux pays dans les années 1970 et certains ont collaboré sous forme de réseaux européen (ENTIS) ou américain (OTIS). Les registres de malformations congénitales enregistrent quant à eux les cas de malformations congénitales de façon exhaustive sur un territoire donné. Certaines firmes pharmaceutiques ont également mis en place des programmes pour le suivi de certains médicaments, qui constituent des sources potentielles pour l'étude de la sécurité des médicaments pendant la grossesse. Enfin, on assiste à un essor de l'utilisation des bases de données en santé pour la réalisation d'études de pharmaco-épidémiologie dans le domaine de la grossesse. Certaines contiennent des données provenant des dossiers médicaux, comme par exemple le CPRD (Clinical Practice Research Datalink) au Royaume-Uni, alors que d'autres contiennent des données administratives relatives au remboursement de médicaments et soins, éventuellement « augmentées » grâce au croisement avec des sources de données contenant des informations médicales. A ce jour, seulement quelques bases de données ont été spécifiquement mises en place pour l'étude des médicaments pendant la grossesse, comme par exemple EFEMERIS (Evaluation chez la Femme Enceinte des Médicaments et de leurs RISques), qui recense l'ensemble des couples mère-issu de grossesse en Haute-Garonne depuis 2004. De cette base de données est également née la cohorte POMME (PrescriptiOn Médicaments Mères Enfants), qui permet l'étude des effets à long terme des médicaments pris pendant la grossesse grâce au suivi des enfants.

Chaque source de données présente des avantages et des limites. La diversité des sources de données et des méthodes utilisées pour les études de pharmaco-épidémiologie, la mise en

place de réseaux internationaux et l'amélioration de la détection des signaux sont nécessaires pour évaluer au mieux les risques des médicaments pendant la grossesse.

3. Publication n°1

REVIEW



The importance of pharmacoepidemiology in pregnancy-implications for safety

Justine Benevent, Francois Montastruc and Christine Damase-Michel

Faculté de Médecine, Université Toulouse III, CRPV Midi-Pyrénées, CHU Toulouse, UMR INSERM 1027/CIC 1436, Toulouse, France

ABSTRACT

Introduction: Prescription of medications to pregnant women is usually a challenge as the drug benefit has to be considered regarding its potential adverse effects. As medication use is common in pregnant women, by chance or necessity, it gives the opportunity to evaluate the consequences of prenatal drug exposure in real life through pharmacoepidemiologic studies.

Area covered: Data sources are numerous. Some of them have been created for the particular purpose of assessing medications during pregnancy. Augmented databases enable the study of delayed effects in late childhood and provide information on potential confounders. Each data source exhibits strengths and weaknesses. Several designs can be used to assess the safety of medications during pregnancy. Innovative designs have been developed in order to bypass major limits of classical methods.

Expert opinion: An efficient system could follow up each pregnant woman, who had taken a medication, and consider her as a precious information for the knowledge of drug potential adverse actions against the child, who must be followed up to identify long term-effects. The diversity of data sources and approaches of pharmacoepidemiologic studies, the implementation of international networks as well as the improvement of adverse signal detection are the keystones of such an evaluation.

ARTICLE HISTORY

Received 24 May 2017
Accepted 25 July 2017

KEYWORDS

Electronic database;
medication; pharmaco-
epidemiology; pregnancy;
teratogen

Prescription of medications to pregnant women is usually a challenge as the beneficial drug's effect on the mother has to be considered regarding its potential adverse effects, not only for her but also for her unborn child. In addition, there are insufficient human data for the majority of drugs used by women of reproductive age to precisely assess their prenatal risk or safety.

1. Introduction

1.1 Lack of human data when a new medication is introduced on the market

Each new candidate to become an approved drug usually needs to go through preclinical tests such as achievement of reproductive toxicity experiments in animals (Segment I: Fertility and early embryonic development, Segment II: Embryofetal development, Segment III: Pre- and postnatal development) [1]. From the 60s, after thalidomide drama, these premarketing studies have been improved. However, whatever the results of these experiments are (adverse effects or not), the future medication can be allowed to proceed its development and to be marketed. The observed adverse effect in animals will only be mentioned in the summary of product characteristics (SPC).

On the other hand, for safety reasons, results from experimental data are not extrapolated to human beings because the sensitivity to teratogenic effects can be different from a species to another. For ethical reasons, the clinical trial program of a medicinal product under development rarely includes pregnant women

(unless the product is intended specifically for use during pregnancy [2]). For these reasons, the only data available on the potential risk of a new medicinal product after prenatal exposure when it is approved for marketing, arise from nonclinical studies. Since it is ticklish to extrapolate results from animal studies to human pregnancies, SPC of many medicinal products are subjects to warnings ('should not be used,' 'is not recommended,' 'preferable to avoid'...) or contraindications because they have not been studied in pregnant women [3]. Such an information tends to create the impression of a high level of risk, leading health professionals to overestimate the actual risk [4]. Reading these 'official' mentions in the SPC, physicians generally try to avoid these prescriptions in pregnant women, leading to 'the vicious circle' of drug evaluation during pregnancy, that is, 'no data, no prescription/no prescription, no data.'

1.2 Nevertheless, two situations might allow us to get out of this predicament: chance and necessity

Chance: Current estimates indicate that half of all the USA and one out of three of European pregnancies are unintended or unplanned [5,6]. Thereby, it is possible for a woman to have taken one or several medications, for a chronic or intercurrent disease, without knowing that she is pregnant. Moreover, since several half-lives (around 7 half-lives to eliminate 99% of the doses) are necessary to eliminate the drug, an embryo can be exposed to a drug after his mother has stopped drug intake.

Article highlights

- Drug induced risks in pregnancy are considered as different phenomenon from other drug-induced hazards
- Since pregnant women are usually not included in clinical trials for ethical reasons, post-marketing assessment of medication use during pregnancy is mandatory.
- As the risk of specific malformations is rather low, studies must be conducted on large size samples.
- Data sources are numerous and each of them exhibit strengths and weaknesses that can be exceeded using innovative designs
- The diversity of data sources and approaches as well as the implementation of international networks are the keystones of drug evaluation in pregnancy

This box summarizes key points contained in the article.

Necessity: Besides, medication intake is sometimes unavoidable in the treatment of pregnant women, for instance, among women diagnosed with severe chronic diseases. In such conditions, the absence of treatment would be more hazardous than the medication itself. When the treated pregnant patient is followed up, her pregnancy outcome can be registered by a Pharmacovigilance center, a Teratogen Information Service (TIS) or the 'ad hoc' registry (see below).

Thus, it requires a lot of time to get information on drug exposed pregnancies and to evaluate the teratogenic risk and even more to evaluate effects on neurodevelopment. For example, valproate has been marketed for the first time in 1967 and the first data on a teratogenic effect have been published in the 1980s [7], that is to say 15 years after. The lower the teratogenic risk of a drug is, the higher the number of exposed women required to detect this risk will be and the longer it will take to detect it. First data on valproate long term effects on neurodevelopment were published in the early 2000s, almost 40 years after.

1.3 And yet, several studies show that medication use is common in pregnant women

In total, 25–99% of women take some form of medicine during pregnancy, estimates varying depending on the country, product types, and calendar time. For example, a prescription study performed in France in the late 90s showed a large prescription of drugs during pregnancy (with, on average, 16 different active ingredients per woman), possibly associated with self-medication (for 1 out of 5 women) [8,9]. Moreover, around 80% of these women were exposed to drugs for which no evaluation data were available [10].

This large number of exposed women is of concern, but represents also an opportunity to evaluate the used product safety in real life. Several countries have implemented different systems to monitor this drug use [11]; for example, electronic healthcare database servers collecting healthcare data have been used to evaluate the safety of medication in pregnancy. Others have collected information on birth diseases and deaths from healthcare facilities. Information, stored in various national health registers and information on prescribed drugs dispensed by pharmacies are recorded in specific drug registers.

This review describes the different data sources allowing pharmacoepidemiologic studies in pregnancy and several examples of the used methods. Studies are numerous and we will mostly choose examples in Europe, with a French focus.

2. Description of data sources

(1) Case report and pharmacovigilance databases

Spontaneous reporting of adverse outcomes is an important source of information and the teratogenicity of drugs such as thalidomide, isotretinoin and more recently, mycophenolate [12–15] has been identified through case series. Similarly, repeated feature of early reports of exposure to maternal therapy with angiotensin-converting enzyme inhibitors is the occurrence of severe oligohydramnios and/or neonatal anuria. Several babies died in the perinatal period, in renal failure, or needed peritoneal dialysis [16].

Thus, the occurrence of several reports of a same adverse effect in the newborns, with a same drug, supports the hypothesis of a potential teratogenicity or fetal toxicity of this drug

In the 1960s, thalidomide drama was the first event that has made aware of the importance of risk assessment during pregnancy. It was closely followed by the emergence of pharmacovigilance. In subsequent years, several countries have set up a pharmacovigilance system to prevent such drug-related disasters. In 1968, the World Health Organization (WHO) International Drug monitoring Program was implemented to identify the earliest possible pharmacovigilance signals. The program now has more than 80 member countries from all parts of the world contributing individual case safety reports (ICSRs) to the WHO Global ICSR Database System: VigiBase [17].

Nevertheless, pharmacovigilance often appears inadequate to identify the magnitude of the risk of medication in pregnancy because of the under-reporting bias. What is reported may be considered as the tip of the iceberg compared to what we do not know. In addition, the number of pregnant women exposed to the drug is missing and the level of the risk cannot be quantified. In most cases, case reports constitute a signal that should be confirmed later in pharmacoepidemiologic studies. Therefore, pharmacovigilance often foreruns in time pharmacoepidemiology in drug risk evaluation during pregnancy.

(2) Information centers on drug and pregnancy

Since adverse effect recording is insufficient to determine their prevalence, teratology information services (TIS) were set up from the 1970s to collect data on drug exposure during pregnancy [18–20]. Indeed, pregnant women or healthcare professionals are frequently looking for information about the risk of a drug taken or planned to be taken during pregnancy. TIS provide them with tailor-made information and seize the opportunity to collect relevant information on pregnancy and drug exposure.

TIS are affiliated with hospitals, universities, or health institutions and are independent of pharmaceutical firms. They are

nonprofit entities and offer services for free. In 1990, 33 European TIS collaborated to establish ENTIS (European Network of Teratology Services) [21] in order to harmonize and optimize procedures in risk assessment, communication, and recommendation made by the TIS to health care professionals and patients [22]. ENTIS also pools data from each TIS to carry out health monitoring.

Often, pharmacovigilance centers are Drug Information Centers and carry out an activity similar to TIS. For example, French Pharmacovigilance Centers answering questions about pregnant women contribute to Terappel database which contains pregnancy follow ups and participate to the ENTIS [18].

All pregnant women and healthcare professionals have access to TIS. They voluntarily contact them for information about one (or more) drug safety at a specific time of pregnancy. Data collection is carried out prospectively, insofar as the outcome of pregnancy is not known on the first call. The caller answers questions regarding age, medical and family history, pregnancy disease, medical treatment, drugs and other substance exposure and antenatal diagnosis. The patient or her doctor is then contacted shortly after the expected date of delivery to get information on the actual taking of medicines after the first call and the pregnancy outcome.

Several studies have been performed with these data. For example, a study was conducted to assess the embryotoxic potential of methotrexate treatment at dosages typically used in the treatment of rheumatic diseases. Data on methotrexate-exposed and comparison women were obtained from pregnancies identified by members of the ENTIS, as well as from the Organization of Teratology Information Specialists (OTIS) (a similar network in the USA and Canada). The main result is that postconception administration of methotrexate was associated with an increased risk of major birth defects and spontaneous abortion. Such evidence was not found after preconception administration [23].

The strength of TIS is that patients and healthcare professionals who call them are motivated responders because they get information for free. Many data are collected, including over the counter drugs intake and many potential confounding variables. In most cases, requests involve drugs poorly evaluated during pregnancy, which is a good way to increase knowledge on them. Moreover, prospective data collection minimizes recall bias. TIS constitute a valuable tool to precisely document courses of pregnancies under treatment with rare drugs or those suspected to be developmentally toxic. Data can also be evaluated through observational cohort studies comparing the occurrence of a specific outcome between a group of pregnant women exposed to a drug suspect to be embryotoxic or foetotoxic and a nonexposed group. With this objective, ENTIS has implemented a control pool, including women exposed to only well evaluated and non-teratogenic drugs [24].

TIS limitations are first the absence of sensitive information that patients do not want to provide on the phone, as, for example, alcohol consumption, smoking, self-medication, socioeconomic level, or abortion failure. Second, TIS are not appropriate for long-term effects of *in utero* drug exposure studies. Indeed, follow up is done shortly after the birth; which is too early to diagnose functional deficits that may come later in childhood. Another limitation relates to the voluntary nature of enrolment of women and the potential selection bias associated. Thus,

women with better education are overrepresented. As social insecurity is a known risk factor for neonatal mortality, congenital anomalies, premature delivery, and low birth weight [25], it may be possible that women who contact TIS are at lower risk of adverse pregnancy outcome. However, this limitation may not lead to underestimation of risk if an appropriate comparison group is selected [26].

(3) Registries set up by industry

Pharmaceutical companies might set up pregnancy registries to monitor specific drugs or drug classes. For example, the AntiRetroviral Pregnancy Registry was established in 1989 by several pharmaceutical companies to evaluate prenatal exposure to antiretrovirals. These registries do not have exactly the characteristics of a registry because of the voluntary nature of the enrolment and the non-exhaustiveness of collected cases. Such registries are sometimes recommended by Healthcare Agencies (The European Medicines Agency (EMA) or the Food and Drug Administration in the USA (FDA)) when a drug recently approved is likely to be used by pregnant women.

Data collection in registries is, most of the time, done prospectively. Women are enrolled themselves or through their doctor at the beginning of pregnancy and before any prenatal diagnosis to limit selection bias. As for TIS, many data on the mother (diseases, medical history, drug exposure...) and the pregnancy outcome are collected from the enrollment until a short period after delivery. Data from registries are periodically analyzed to detect major congenital malformations.

An example of study conducted using registry set up by industries is the one using the Antiretroviral Pregnancy Registry to assess the risk for ventricular septal defects and congenital heart defects following zidovudine exposure during pregnancy. The authors found that the prevalence of such cardiac anomalies among infants exposed to zidovudine antiretroviral regimens was not significantly different from infants exposed to non-zidovudine antiretroviral regimens [27].

Strengths of registries set up by industry are on the one hand the large amount of data that can be collected, probably because enrolled women are voluntary and willing to give information. On the other hand, such registries are good tools to perform signal-generating studies. These signals should later be investigated using a more comprehensive data source.

The weakness of registries is first the potential selection bias since volunteer women who participate may be more health conscious and at lower risk of adverse pregnancy outcome. Conversely, women with a serious disease requiring medical follow up may be more enrolled through their doctor. The second weakness of registries is the low level of enrolment. There are also a significant number of lost to follow-up patients, which results in a large amount of missing data. Thus, studies performed using such registries often suffer from poor statistical power. Another weakness of registries is the difficulty in identifying an appropriate comparison group.

(4) Congenital anomaly registries

Population-based registries of children born with congenital malformations were implemented after the thalidomide

disaster in order to detect teratogenic potential of new drugs as soon as possible. Registries continuously and comprehensively collect nominative data relevant to congenital malformations in a defined geographical area. Data collection is carried out retrospectively after the pregnancy outcome is known. To that end, field agents perform an active and systematic review of medical records.

Registries provide a systematic epidemiological surveillance of birth defects since they detect unexplained variations in the frequency of malformations. In 1979, the European Surveillance of Congenital Anomalies (EUROCAT) was implemented to develop a health monitoring system of congenital anomalies. This network brings together 43 registries in 23 European countries and covers 29% of European birth population [28]. It is a powerful tool to detect new teratogen risks. However, the main limitation when using registry data is the lack of information, especially on drug exposure during pregnancy, in medical records. This is an important consideration because knowing precisely the exposure time is necessary to evaluate medication during pregnancy.

(5) Case-control surveillance

Case-control surveillances have been implemented to identify infants with birth defects and evaluate antenatal medication exposure associated with the occurrence of birth defects. Here are presented 3 examples of case-control surveillances. The first is the Slone Epidemiology Unit Birth Defects Study at Boston University, which was started in 1976. It is an ongoing, case-control study in North America that focuses on the risks and safety of antenatal medication exposure in relation to specific major birth defects. Infants with a wide range of major malformations are identified through birth hospitals in North America. The second example is the National Birth Defects Prevention Study. It has been implemented in 1997 to establish population-based cases with birth defects and live-born controls without birth defects in 10 US states for the purpose of identifying potential teratogenic risk factors. Cases are identified from birth defect registries and controls are selected randomly from birth certificates or birth hospital records. A telephone interview is administered between 6 weeks and 24 months after the infant's due date to collect data on pregnancy characteristics, family history, medical care, diet, lifestyle, and occupational history [29]. The third example is the Hungarian case-control surveillance of congenital abnormalities, which was created in 1962 and collects the mandatory notifications from health professionals of patients (cases) with different congenital abnormalities diagnosed from birth until the end of the first postnatal year in Hungary. This enables the implementation of a national/population-based dataset, which is appropriate for the estimation of recorded baseline rates of different congenital abnormalities and for the detection of congenital abnormality signals [30].

Case-control surveillances are useful to detect new teratogens. They enable case-control studies to be realized, which often present the advantage of having a high statistical power. As in the sources previously described, medical records contain a lot of data. Furthermore, birth defects are, in most cases,

well documented and comprehensive when identified from birth defect registries. Nevertheless, the main limitation of case-control surveillances is the recall bias because data on drug exposure during pregnancy are only collected after the birth. Moreover, the necessary information is sometimes missing and data on time drug exposure inaccurate.

(6) Healthcare databases

The limitations of previous data sources and the rather recent availability of health or administrative databases encouraged the emergence of electronic healthcare databases as data sources for pharmacoepidemiologic research. There are two types of databases: those whose data come from medical records and those using administrative claims for drug reimbursement that can be augmented/improved with medical data. A database that can be used for risk assessment of medication during pregnancy must provide information on mother linked to information on her child.

An electronic medical record such as the CPRD (Clinical Practice Research Datalink) in the UK contains anonymized longitudinal medical data routinely input by the general practitioner (GP) [31]. CPRD provides much information related to mother characteristics and disease, pregnancy, antenatal diagnosis and all types of pregnancy outcomes (live deliveries, stillbirth, spontaneous pregnancy losses, and induced terminations). Maternal and children medical records can be linked using a family number. CPRD also contains data on congenital anomalies and on children health status. Mother drug exposure is captured through the prescription issued by GPs. Information on Over The Counter drug exposure might also be available in the CPRD if the mother informs her GP. In addition, data sometimes include information on lifestyle factors as for example alcohol or smoking. Nevertheless, all medical information is not available since the GP is the only one to implement the database (information from a specialist or from hospitalizations is not systematically relayed to the GP). Moreover, the main limit of the CPRD for studying drug safety in pregnancy is the vagueness in the dates of beginning and end of pregnancy as well as in the dates of drug exposure.

The second type of databases is claims databases. Information on drug exposure come from reimbursement data of drug prescribed and dispensed. Some of these claims databases have been augmented/improved with other types of data and/or linked to other databases that contain medical information (e.g. national or regional birth registry data, maternal survey data). For example, the Nordic countries (Denmark, Finland, Iceland, Norway, and Sweden) have pooled together information about births (livebirths and stillbirth), hospitalization, cancer diagnosis, dispensed drugs and causes of death from different registries [32]. This is possible thanks to the personal identification number (PIN) assigned to each Nordic inhabitant [33].

Furthermore, some databases have been created for the particular purpose of assessing medication during pregnancy. For example, the Quebec Pregnancy Cohort (QPC) gathers data on pregnancies and children born in Quebec since 1997. Information comes from the linking of four claim databases including the RAMQ (public health insurance) with

medical and drug exposure data, the hospitalization database, the birth and death registry and the database of the Ministry of Education.

EFEMERIS (*Évaluation chez La Femme Enceinte Des Médicaments et de leurs RISques*) is another database intended specifically to evaluate drug safety in pregnancy [34]. At the present time, this French database includes 115,890 mother-child pairs from 1 July 2004 until 31 December 2015 in South West France [35]. Data come from four different sources (Figure 1). First, the French Health Insurance System records all reimbursed drugs (name, ATC code, date of dispensing, prescriber) prescribed and dispensed to patients under general state coverage. Second, the Mother and Child Protection Centre (PMI) records data from children certificates filled out during the compulsory medical examinations at birth, 9 and 24 months (according to the French law). These health certificates contain data about the health of the mother (maternal characteristics, some pathologies during pregnancy) and the child (weight, size, Apgar score, neonatal pathologies, psychomotor development, congenital malformations). The examinations are performed by a general practitioner or a pediatrician, using the certificates standardized questionnaire. Third, the Prenatal Diagnosis Centre (CPDPN) centralizes data corresponding to all occurrences of major and minor malformations in maternities of the region where therapeutic termination has been considered (cause and date of termination). Fourth, the French hospital medical information system (PMSI) provides the nature and date of termination (legal termination, stillbirth, and spontaneous abortion) from the Toulouse University Hospital centre. Data on both the mother and her outcome (live birth or pregnancy loss) are linked with an anonymous irreversible code. EFEMERIS provides exact data on the period of exposure to drugs (based upon pharmacy dispensing data), pregnancy terminations, and follow up of the babies 9 months and 2 years after birth. It is incremented each year with around 10 000 new pregnancies. EFEMERIS can be used to monitor the prescription of reimbursed drugs to French pregnant women as well as to identify adverse pregnancy outcomes such as congenital malformations or effects on the child psychomotor development.

Finally, some healthcare databases are augmented with clinical data collected during the infant follow-up, enabling the study of outcomes that can only be diagnosed later in childhood. For example, POMME (*PrescriptiOn Médicaments*

Mères Enfants) is a French cohort implemented in 2011 to evaluate long-term effects of *in utero* exposure to drugs. For now, the children recorded in POMME are born between the 1st of July 2010 and the 30th of June 2011, to women covered by the Health Insurance System in south-west France. POMME provides anonymous medical data about mothers and children. POMME yearly collects, from the French Health Insurance System, anonymous data about prescribed and reimbursed drugs and medical care to children. Thus, POMME holds information about drugs reimbursed to children during prenatal life (from conception) and infancy [36].

The main weaknesses of healthcare databases are the lack of information on over-the-counter exposures and whether the woman actually took the drug. Noncompliance may lead to exposure misclassification. It should be noted that databases capturing reimbursement data are probably more accurate than those capturing prescription data since the patient has picked up the medicine at the pharmacy. In addition, the exact timing of drug use is rather uncertain in healthcare databases. This problem is especially encountered when studying drugs used sporadically. In many healthcare databases (apart from those created to study drugs in pregnancy), congenital malformation diagnoses are also incomplete. Moreover, claims databases often have missing information on potentially important confounders as for example comorbidities, drugs dispensed during hospitalization, use of alcohol, smoking, socioeconomic level, and body-mass-index.

Nevertheless, healthcare databases are valuable tools to assess the drug safety during pregnancy. Since they provide large size samples, they make possible epidemiologic studies with good statistical power. The large amount of data available allows studying several outcomes or several medications. The method for recording patient and for collecting data presents the advantage to limit both selection and recall bias.

3. Examples of methods for pharmacoepidemiologic studies in pregnancy

Several epidemiologic study designs can be used to assess medication safety during pregnancy. The first one is the drug utilization study. As many drugs are not approved in

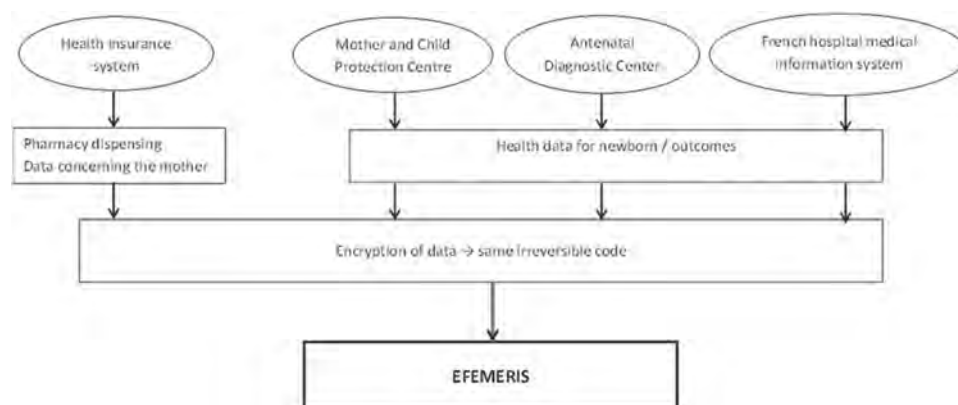


Figure 1. The four data source of the EFEMERIS database.

obstetrics, they are often used off-label and it becomes important to know the drug exposure among pregnant women. Such a study has been performed using the EFEMERIS database for example. It focused on prescriptions for asthma medications before and during pregnancy [37]. A change in the type of asthma medication during pregnancy was highlighted with an increase in the prescribing of better evaluated medications. This observation has guided the following research to study the potential impact of such changes for fetuses and newborns and to give better information for health professionals. Drug utilization studies are important because they provide the denominator data needed in pharmacovigilance. They also give information about the drug utilization in real life. However, such studies are descriptive and do not allow for the identification of associations between drug exposure and pregnancy outcome.

Second comes risk assessment studies. This includes case/non-case study, which can be performed using Pharmacovigilance databases. This approach measures disproportionality of combination between a drug and a particular adverse pregnancy outcome. A study conducted in VigiBase®, the WHO Global ICSR database, evaluated signals of congenital malformations with antipsychotics [38]. The authors found a signal of disproportionate reporting for antipsychotics and gastrointestinal congenital abnormalities, which requires further studies using different designs to be confirmed.

Another type of risk assessment study is case-control study. In this design, the exposure rate among cases (individuals with a specific outcome, for example a congenital malformation) is compared with the exposure rate among controls. The main advantage of this approach is the high statistical power when studying specific malformations, provided that the sample size and prevalence of exposure are adequate. This requires important consideration of the potential confounders. However, case-control studies that collect information from parental surveys or interviews are prone to recall bias that may often limit the results interpretation. The same does not apply for case-control studies conducted using electronic databases, which would not be prone to recall bias. Registries are good tools to perform case control studies. For example, the Hungarian case-control surveillance of congenital abnormalities was used to determine *in utero* drug exposure that could lead to isolated esophageal atresia [39]. The authors found that mother of children with this birth defect were more often treated with nifedipine for essential hypertension than controls.

Finally, risk assessment studies also include prospective cohort studies that consist in following groups of exposed and unexposed pregnant women and studying the outcomes. The main advantage of cohort studies is that it enables the quantification of risks. Nevertheless, as for case-control studies, potential confounders (maternal disease, medications, demographic factors...) have to be taken into account to measure the exact link between drug exposure and outcome. Moreover, such study requires to be conducted on a large sample size to observe rare events. For example, the safety of A/H1N1 vaccination in France was assessed in pregnancy through a cohort study [40]: a group of 1645 women who were administered A/H1N1 vaccine during pregnancy were

compared to 3290 nonvaccinated women. The authors concluded that vaccination with a non-adjuvanted A/H1N1 vaccine during pregnancy was not significantly associated with an increased risk of adverse pregnancy outcomes. Cohort study designs are also appropriate to assess long term effects of *in utero* drug exposure. A study conducted in EFEMERIS has evaluated the effect of prenatal exposure to drugs with atropinic properties on infant psychological development [41]. Data for psychological development were extracted from children's medical certificates completed at 9 and 24 months. This study showed a significant association between *in utero* exposure to atropinic drugs and fewer infant cognitive acquisitions at 24 months.

In conclusion, relevant assessment of drug safety in pregnancy can be carried out by summarizing results of studies performed using different sources and different designs.

4. Expert opinion

4.1. Characteristics of medication risk during pregnancy

A medication-induced birth defect is considered as an unacceptable risk by our society, since medications have been created by humans to improve health and happiness. It is therefore crucial to quantify drug-induced adverse reactions in pregnant women to make patients feel confident with their treatment. This evaluation is delicate since multiple factors might increase the chances of having a baby with a birth defect, such as alcohol, family antecedents, environmental or bio-hazards, certain medical conditions and some medications. The Center for Disease Control (CDC) indicates that every 4.5 min, a baby is born with a birth defect in the USA [42]. Defects attributable to drug therapy represent about 1% of congenital defects of known etiology [43]. However, the special status of collateral victim or 'innocent bystander' of the fetus explains why drug induced risks in pregnancy are considered as different phenomena from other drug-induced hazards [44]. Thus, pregnant women represent a population where the risk of medication intake exhibits some characteristics that require special consideration leading to a particular evaluation.

First, for ethical reasons, pregnant women are usually not included in clinical trials. Therefore, the risk of *in utero* drug exposure (teratogenic, foetotoxic, or developmental disorders) is not assessed in humans prior to the marketing authorization. In any case, even if women had been included in clinical trials, the available data would have been insufficient to determine the security profile of medication during pregnancy because of the '5 toos' of clinical trials [45]: there would be *too few* patients included to detect a low risk since the numbers targeted to assess benefit are insufficient to assess risks of specific birth defects. Those included are *too simple* (no multiple illnesses, no polypharmacy...) and *too median aged*. Clinical trials are also *too narrow*, meaning that only patients who met indication criteria are included; and *too brief*, which does not leave time to observe delayed effects.

Second, the risk of specific malformations is rather low (1 out of 1000 or 10 000). Most congenital abnormalities occur at

low rates in the general population and most teratogens increase the risk only 'moderately.' Medication assessment in pregnancy should therefore include rare adverse pregnancy outcomes.

Third, risk assessment in pregnancy requires precise information about time exposure and the dates of beginning and end of pregnancy. Indeed, depending on the period of exposure (period of drug intake plus 7 half-lives of the drug and/or its metabolite(s)) during pregnancy, drugs may have a different impact on the embryo/fetus. During the first 12 days of pregnancy (3rd and 4th gestational week), exposure to a teratogenic agent may lead either to the death or to a normal pre-embryo according to the 'all or nothing rule:' zygotes contain omnipotent stem cells without any differentiation, therefore, if seriously damaged pre-embryos will not survive, or when less seriously damaged they will survive with complete regeneration. During the following two months (period of organogenesis), exposure to a teratogenic agent may induce major malformation, or death, while exposure during the second or third trimester may mainly induce growth retardation, stillbirth and functional deficits such as renal insufficiency, neurological disorders, etc.

Fourth, some of the adverse consequences of prenatal drug exposure can be observed later. Indeed, drug exposure during a period of high sensitivity and development vulnerability may lead to effects not visible at birth.

4.2. Pharmacoepidemiology for real-life evaluation: an increasing number of large databases

Post-marketing assessment of risks and benefits of medication use during pregnancy is therefore essential. Many sources (described above) have been available for a long time. Nevertheless, some of their limitations (selection bias, small sample size, retrospective data collection) remain obstacles to a fair assessment of medication risks during pregnancy. Hence, electronic databases have been increasingly used in recent years. Databases, augmented on purpose, combine different healthcare sources, for drug assessment in pregnancy [35]. Moreover, some of them have extended the period of follow up of the prenatally exposed infant in order to capture delayed effects such as developmental disorders (for example the cohort POMME, see above). Fetal development is a critical period for shaping the lifelong health of an individual. The 'fetal programming' hypothesis proposes that alterations during fetal development result in adaptations that permanently change structure, physiology and metabolism which can lead to adverse long-term health consequences. For example, glucocorticoids drive changes in gene regulation that are necessary for normal growth and maturation. The fetal hypothalamic-pituitary-adrenal axis is particularly susceptible to long-term programming by glucocorticoids; these effects can persist throughout the life of an organism. Moisiadis VG *et al.* showed that dysfunction of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis as a result of fetal programming is associated with impaired brain growth, altered behavior and increased susceptibility to chronic disease (such as metabolic and cardiovascular disease) [46,47].

Thus, the increase in both the number of registered variables and the duration of the follow up expands the probability to detect a low signal.

Although pharmacoepidemiologic studies have limitations, they provide the advantage that they use real-life data. Unlike clinical trials, patients captured by databases are rather representative of the general population (multiple illnesses, polypharmacy). Another potential strength of pharmacoepidemiologic studies is their ability to detect rare effects provided that they are conducted using sources with adequate sample size. For example, to detect a doubled risk of malformation after prenatal exposure to drugs, the minimum number of exposed subjects who need to be enrolled in the study is higher than 1000. To detect an increase in the risk of a specific malformation which prevalence in the general population is 0.1% (such as oral cleft), 20 times more patients are required: in a database of 100 000 pregnant women, at least one out of five must have taken the medication. A review of European health care databases in 2014 showed that the number of pregnancies in these databases ranges from 27 000 to 130 000 according to the country [48].

Thus, when focusing on a specific congenital abnormality and infrequently used medications, the study should be conducted using a so large-sized sample that a single database might be not sufficient. To that end, consortiums have been developed in recent years enabling multicentric studies. For example, EUROMediCAT is a European research consortium dedicated to improving medication safety in pregnancy [49]. It started work on 1 March 2011 with financial support provided by the European Union and was established as a daughter project to EUROCAT (European Surveillance of Congenital Anomalies). Since then, EUROMediCAT has diversified its funding sources, as can be seen under EUROMediSAFE, which is an Independent Research Consortium comprising of 11 partner institutions from Belgium, France, Germany, Italy, the Netherlands and the UK. It focuses on studies involving medication use during pregnancy [50].

In return, studies are prone to bias resulting from confounding factors, even if these biases often can be considered in statistical analysis. There are also concerns about the quality of data recorded in electronic databases. Indeed, missing data, misclassification of exposure and inaccurate information on pregnancy outcome are likely to impair the medication evaluation. For example, pregnancy terminations are sometimes missing [48] and only live births are described. This is an important issue, since some pregnancies might have been terminated due to drug-induced malformation in the fetus. If the information is missing, the teratogenic risk could be underestimated. Only considering live births could cover up drug-induced pregnancy losses.

Other times, regulatory rules imply that individual data, from different databases, cannot be pooled. This constraint can be bypassed by conducting meta-analysis. This approach was used to evaluate adverse neonatal outcomes and congenital malformations after prenatal exposure to neuraminidase inhibitors in Europe [51]. The authors performed a multinational population based register study, including mother-child pairs in the Scandinavian countries (Denmark, Norway, and Sweden) and those recorded in the EFEMERIS database in

France. The results of this meta-analysis were in favor of the safety of neuraminidase inhibitors in pregnancy.

4.3. Beyond the boundaries thanks to different ways of analyzing data

Nonclassical drug utilization studies offer an alternative to estimate *in utero* drug exposure. For example, a recent study has used the Trajectory Method to identify profiles of exposure (in terms of intensity and evolution during pregnancy) and evaluate the effects of *in utero* exposure to anxiolytics and hypnotics on the adaptation to extra uterine life [52,53]. Pregnant women were classified according to their profile exposure, which was determined in three steps: (a) Conversion of prescription data into exposure variables (using ATC-DDD), (b) Construction of individual trajectories of exposure, and (c) Clustering of individual trajectories of exposure. A significant difference in 'neonatal pathologies' rates depending on the exposure profiles was found. High anxiolytic-hypnotic burden throughout pregnancy may affect newborn health. Conversely, a low constant level of exposure to these drugs during pregnancy or a decrease during the first trimester of pregnancy to low level of exposure does not appear to affect newborn health. However, it cannot be excluded that the different profile exposure might indicate maternal conditions that increase risk of neonatal pathologies. This bias has been limited by adjusting on maternal factors such as the number of drugs that have been taken during pregnancy.

Epidemiological studies are often criticized because of the existence of confounding factors that may limit the results interpretation. Indeed, it is important to separate an effect caused by the medication from the underlying risk associated with environmental and genetic factors.

One of the solutions to consider potential confounders is to implement a propensity score, which is the conditional probability of receiving a medication given a vector of measured and unmeasured covariates. On the one hand, exposed and unexposed subjects can be matched on the propensity score. This ensure of the comparability of subjects. On the other hand, propensity score can be used as adjustment variable in statistical models when assessing causal effects. For example, antipsychotic drug use in pregnancy was evaluated through a high dimensional propensity score matched cohort study [54].

Some different designs, such as the case-time-control, can also be used to evaluate the effect of intermittent exposures on the risk of acute events. The design uses subjects as their own controls. Self-matching of cases eliminates the threat of control-selection bias and increases efficiency. Hernández-Díaz *S et al.* realized a study to assess the advantages of using case-crossover and case-time-control designs in birth defects research. They compared these two innovative approaches with a traditional case-control study design that evaluated the association between use of folic acid antagonists during the second and third pregnancy months and the risk of cardiovascular defects. Their results suggested that innovative designs would be advantageous over the case-control design only in certain limited setting [55].

Another possible solution to avoid bias is to perform 'sibling' controlled studies. This design provides an effective approach to control for maternal factors, since siblings grow

in the same family environment and have in common half of their DNA. Only discordant siblings are informative because they may only differ on prenatal drug exposure. Such studies need to be performed on a large epidemiological cohort to ensure enough discordant pairs. For example, Brandlistuen *et al.* conducted a sibling controlled study in the population-based Norwegian Mother and Child Cohort Study in order to evaluate the association between prenatal antidepressant exposure and behavioral problems [56].

Finally, there is often a gap between observations issued of pharmacoepidemiologic studies and the understanding of the teratogenic action of a drug. Except for folate antagonists or for drugs inducing neural, endocrine or vascular disruption, oxidative stress or specific receptor- or enzyme-mediated teratogenesis [57], etiologies of birth defects are still not completely understood. Using a backward identification process has been proposed, i.e. going from pharmacoepidemiologic studies to animal studies, one could improve the knowledge on the mechanisms of teratogenic effects [58,59].

Thereby, experimental studies are complementary to pharmacoepidemiologic approach.

To prevent the drama of a drug-induced adverse effect in the womb, we could imagine an efficient system in which the follow up of each pregnant woman, who had taken a medication by chance or necessity, would be considered as a precious information for the future, as a further step in the knowledge of drug potential adverse actions against the child, who must be followed up to identify long term-effects. To reach this goal, the diversity of data sources and approaches of pharmacoepidemiologic studies as well as the implementation of responsive international networks may be the keystones of drug evaluation in pregnancy.

Declaration of interest

No potential conflict of interest was reported by the authors.

References

Papers of special note have been highlighted as either of interest (•) or of considerable interest (••) to readers.

1. Stadler J. [Developmental and reproductive toxicology: interest and interpretation]. *Thérapie*. févr. 2014;69(1):25–30.
2. Pregnancy: Clinical Trials [Internet]. [cité mai 2017 24]. Disponible sur: <https://www.nichd.nih.gov/health/topics/pregnancy/clinicaltrials/Pages/default.aspx>
3. European Medicines Agency - Pharmacovigilance - Good pharmacovigilance practices [Internet]. [cité mai 2017 24]. Disponible sur: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000345.jsp
4. Damase-Michel C, Pichereau J, Pathak A, et al. Perception of teratogenic and foetotoxic risk by health professionals: a survey in Midi-Pyrenees area. *Pharm Pract*. 2008 janv;6(1):15–19.
5. Herd P, Higgins J, Sicinski K, et al. The implications of unintended pregnancies for mental health in later life. *Am J Public Health*. 2016 mars;106(3):421–429.
6. Moreau C, Bohet A. Frequency and correlates of unintended pregnancy risk perceptions. *Contraception*. Août 2016;94(2):152–159.
7. Robert E, Guibaud P. Maternal valproic acid and congenital neural tube defects. *Lancet Lond Engl*. 23 Oct. 1982;2(8304):937.

8. Damase-Michel C, Vié C, Lacroix I, et al. Drug counselling in pregnancy: an opinion survey of French community pharmacists. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* Oct 2004;13(10):711–715.
9. Damase-Michel C, Lapeyre-Mestre M, Moly C, et al. [Drug use during pregnancy: survey in 250 women consulting at a university hospital center]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* févr. 2000;29(1):77–85.
10. Lacroix I, Damase-Michel C, Lapeyre-Mestre M, et al. Prescription of drugs during pregnancy in France. *Lancet Lond Engl.* 18 nov. 2000;356(9243):1735–1736.
11. ENCePP Home Page [Internet]. [cité 2017 mai 24]. Disponible sur: <http://www.encepp.eu/>
12. McBride WG. Thalidomide and congenital abnormalities. *The Lancet.* 1961 16 déc;278(7216):1358.
13. Lenz W, Pfeiffer RA, Kosenow W, et al. Thalidomide and congenital abnormalities. *The Lancet.* 1962 janv 6;279(7219):45–46.
14. Anderka MT, Lin AE, Abuelo DN, et al. Reviewing the evidence for mycophenolate mofetil as a new teratogen: case report and review of the literature. *Am J Med Genet A.* juin 2009;149A(6):1241–1248.
15. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in pregnancy and lactation: a reference guide to fetal and neonatal risk.* Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins; 2012; p. 1728.
16. Are ACE inhibitors safe in pregnancy? *Lancet Lond Engl.* 1989 26 août;2(8661):482–483.
17. Lindquist M. VigiBase, the WHO global icdr database system: basic Facts. *Drug Inf J.* 2008 sept 1;42(5):409–419.
18. Vial T, Gouraud A, Bernard N. [Terappel: description of a computerised database and examples of studies]. *Thérapie.* févr. 2014;69(1):31–38.
19. Elefant E, Vauzelle C, Beghin D. [Centre de référence sur les agents tératogènes (CRAT): a pioneer center]. *Thérapie.* févr. 2014;69(1):39–45.
20. Leen-Mitchell M, Martinez L, Gallegos S, et al. Mini-review: history of organized teratology information services in North America. *Teratology.* Avr 2000;61(4):314–317.
21. ENTIS [Internet]. [2017 mai 24]. Disponible sur: <https://www.ents-org.eu/>
22. Schaefer C, Hannemann D, Meister R. Post-marketing surveillance system for drugs in pregnancy—15 years experience of ENTIS. *Reprod Toxicol.* 2005;20(3):331–343.
23. Weber-Schoendorfer C, Chambers C, Wacker E, Network of French Pharmacovigilance Centers, et al. Pregnancy outcome after methotrexate treatment for rheumatic disease prior to or during early pregnancy: a prospective multicenter cohort study. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ.* 2014 mai;66(5):1101–1110.
24. Schaefer C. Drug safety in pregnancy: utopia or achievable prospect? Risk information, risk research and advocacy in Teratology Information Services. *Congenit Anom.* Mars 2011;51(1):6–11.
25. De Graaf JP, Steegers EAP, Bonsel GJ. Inequalities in perinatal and maternal health. *Curr Opin Obstet Gynecol.* Avr 2013;25(2):98–108.
26. Beck E, Lechner A, Schaefer C. Who seeks Teratology Information Service's advice? Assessing the risk of selection bias in observational cohort studies on drug risks in pregnancy. *Reprod Toxicol Elmsford N.* janv. 2017;67:79–84.
27. Vannappagari V, Albano JD, Korum N, et al. Prenatal exposure to zidovudine and risk for ventricular septal defects and congenital heart defects: data from the Antiretroviral Pregnancy Registry. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* févr. 2016;197:6–10.
28. EUROCAT [Internet]. [cité 2017 mai 24]. Disponible sur: <http://www.eurocat-network.eu/aboutus/whatiseurocat/whatiseurocat>
29. Yoon PW, Rasmussen SA, Lynberg MC, et al. The National Birth Defects Prevention Study. *Public Health Rep Wash DC.* 2001;116(Suppl 1):32–40.
30. Czeizel AE, Métneki J, Béres J. 50 years of the Hungarian Congenital Abnormality Registry. *Congenit Anom.* févr. 2014;54(1):22–29.
31. Walley T, Mantgani A. The UK General Practice Research Database. *Lancet Lond Engl.* 1997 oct 11;350(9084):1097–1099.
32. Furu K, Wettermark B, Andersen M, et al. The Nordic countries as a cohort for pharmacoepidemiological research. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2010 févr;106(2):86–94.
33. Ludvigsson JF, Otterblad-Olausson P, Pettersson BU, et al. Swedish personal identity number: possibilities and pitfalls in healthcare and medical research. *Eur J Epidemiol.* 2009;24(11):659–667.
34. Lacroix I, Hurault C, Sarraon MF, et al. Prescription of drugs during pregnancy: a study using EFEMERIS, the new French database. *Eur J Clin Pharmacol.* 2009 avr 14;65(8):839–846.
35. Damase-Michel C, Lacroix I, Hurault-Delarue C, et al. les partenaires d'EFEMERIS. [Drug in Pregnancy: studies in the French Database EFEMERIS]. *Thérapie.* 2014 févr;69(1):91–100.
36. Palosse-Cantaloube L, Hurault-Delarue C, Beau A-B, et al. Risk of infections during the first year of life after in utero exposure to drugs acting on immunity: a population-based cohort study. *Pharmacol Res.* 2016 nov;113(Pt A):557–562.
37. Beau A-B, Didier A, Hurault-Delarue C, et al. Prescription of asthma medications before and during pregnancy in France: an observational drug study using the EFEMERIS database. *J Asthma off J Assoc Care Asthma.* Avr 2017;54(3):258–264.
38. Montastruc F, Salvo F, Arnaud M, et al. Signal of Gastrointestinal congenital malformations with antipsychotics after minimising competition bias: a disproportionality analysis using data from vigibase®. *Drug Saf.* 2016 juill;39(7):689–696.
39. Vermes G, Á M, Czeizel AE, et al. Maternal factors in the origin of isolated oesophageal atresia: a population-based case-control study. *Birt Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2015 sept;103(9):804–813.
40. Beau AB, Hurault-Delarue C, Vidal S, et al. Pandemic A/H1N1 influenza vaccination during pregnancy: a comparative study using the EFEMERIS database. *Vaccine.* 2014 mars 5;32(11):1254–1258.
41. Beau A-B, Montastruc J-L, Lacroix I, et al. Atropinic burden of drugs during pregnancy and psychological development of children: a cohort study in the EFEMERIS database. *Br J Clin Pharmacol.* 2016 Aug;82(2):478–486.
42. Facts |Birth Defects |NCBDDD |CDC [Internet]. [cité 2017 mai 24]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/ncbddd/birthdefects/facts.html>
43. De Santis M, Straface G, Carducci B, et al. Risk of drug-induced congenital defects. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2004 nov 10;117(1):10–19.
44. Mitchell AA. Studies of drug-induced birth defects. In: MPH BLSM, MSCE SEKM, PHARM D SH, éditeurs. *Pharmacoepidemiology* [Internet]. Wiley-Blackwell; 2012 [cité 24 mai 2017]. p. 487–504. Disponible sur: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/9781119959946.ch28/summary>
45. As R. Adverse drug events: identification and attribution. *Drug Intell Clin Pharm.* 1987 nov;21(11):915–920.
46. Vg M, Sg M. Glucocorticoids and fetal programming part 1: outcomes. *Nat Rev Endocrinol.* 2014 juill;10(7):391–402.
47. Moisiadis VG, Matthews SG. Glucocorticoids and fetal programming part 2: mechanisms. *Nat Rev Endocrinol.* 2014 juill;10(7):403–411.
48. Charlton RA, Neville AJ, Jordan S, et al. Healthcare databases in Europe for studying medicine use and safety during pregnancy. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* juin. 2014;23(6):586–594.
49. De Jonge L, Garne E, Gini R, et al. Improving information on maternal medication use by linking prescription data to congenital anomaly registers: a EUROmedICAT study. *Drug Saf.* Nov 2015;38(11):1083–1093.
50. EUROmedICAT [Internet]. [cité 2017 juin 28]. Disponible sur: <http://www.euromedicat.eu/home>
51. Graner S, Svensson T, A-B B, et al. Neuraminidase inhibitors during pregnancy and risk of adverse neonatal outcomes and congenital malformations: population based European register study. *Bmj.* 2017 févr 28;356:j629.
52. Hurault-Delarue C, Chouquet C, Savy N, et al. How to take into account exposure to drugs over time in pharmacoepidemiology studies of pregnant women? *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* Juill. 2016;25(7):770–777.
53. Hurault-Delarue C, Chouquet C, Savy N, et al. Interest of the trajectory method for the evaluation of outcomes after in utero

- drug exposure: example of anxiolytics and hypnotics. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2017 mai;26(5):561–569.
54. Vigod SN, Gomes T, Wilton AS, et al. Antipsychotic drug use in pregnancy: high dimensional, propensity matched, population based cohort study. *Bmj.* 2015 mai 13;350:h2298.
55. Hernández-Díaz S, Hernán MA, Meyer K, et al. Case-crossover and case-time-control designs in birth defects epidemiology. *Am J Epidemiol.* 2003 août 15;158(4):385–391.
56. Brandlistuen RE, Ystrom E, Eberhard-Gran M, et al. Behavioural effects of fetal antidepressant exposure in a Norwegian cohort of discordant siblings. *Int J Epidemiol.* 2015 août;44(4):1397–1407.
57. Mmhj VG, Ialm VR, Ltw DJ-VEB, et al. Teratogenic mechanisms associated with prenatal medication exposure. *Thérapie.* 2014 févr;69(1):13–24.
58. Laurent L, Huang C, Ernest SR, et al. In utero exposure to venlafaxine, a serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor, increases cardiac anomalies and alters placental and heart serotonin signaling in the rat. *Birt Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2016 déc;106(12):1044–1055.
59. Battista M-C, Boutin M, Venne P, et al. Maternal inhaled fluticasone propionate intake during pregnancy is detected in neonatal cord blood. *Bioanalysis.* 2016 juin 28.

CHAPITRE 1

La cohorte POMME, un outil pour l'évaluation des effets à long terme après exposition médicamenteuse prénatale

1. Contexte

Traditionnellement, les études sur les risques liés à l'utilisation des médicaments pendant la grossesse s'intéressaient à des issues de grossesse immédiates, telles que la présence d'une ou plusieurs malformation(s) congénitale(s), le faible poids à la naissance et la prématurité. Or depuis quelques années, on assiste à une multiplication des études portant sur les risques à long terme de l'exposition médicamenteuse prénatale, tels que les troubles neuro-développementaux et les pathologies de l'enfance. L'« affaire valproate » a été un des éléments qui a mis en lumière l'insuffisance d'outils pour l'étude des effets à long terme après exposition médicamenteuse prénatale. Une quarantaine d'années a été nécessaire pour mettre en évidence le risque de troubles du spectre de l'autisme chez les enfants nés de mères traitées par acide valproïque pendant la grossesse.⁹ Pourtant ce risque est important puisqu'il concerne 30 à 40% des enfants exposés *in utero*. Un autre exemple marquant d'effet survenant longtemps après la naissance est celui du diéthylstilbestrol, responsable de cancer et d'infertilité chez les descendants des mères exposées pendant la grossesse.^{10,11} Les effets à long terme après exposition médicamenteuse prénatale ne sont généralement pas apparents à la naissance et sont diagnostiqués au cours de l'enfance, voire à l'âge adulte.

A ce jour, les mécanismes d'action des médicaments dans les effets à long terme ne sont pas élucidés pour la majorité des médicaments. Certaines études pharmaco-épidémiologiques sur des effets à long terme après exposition médicamenteuse prénatale proposent des mécanismes sous-jacents étayés par des études conduites chez l'animal ou des études *in vitro*. Voici quelques exemples de mécanismes d'effets à long terme proposés dans la littérature.

❖ Effets à long terme des médicaments qui diminuent l'acidité gastrique

La survenue d'allergie et plus précisément d'asthme dans l'enfance a été statistiquement associée dans des études cliniques observationnelles à des expositions médicamenteuses

prénatales, et notamment aux inhibiteurs de la pompe à protons. E. Dehlink *et al.*, qui ont publié la première étude mettant en évidence une association entre ces deux événements, ont suggéré un mécanisme physiopathologique qui a par la suite été repris dans les différentes études pharmaco-épidémiologiques conduites dans ce domaine.¹² Les médicaments qui entraînent une diminution de l'acidité gastrique seraient responsables d'une modification de la digestion des peptides et notamment de la conservation de certains antigènes. Le passage systémique augmenté d'antigènes chez la mère entraîne la production d'IgE et de cytokines TH2 impliquées dans les réponses allergiques. Les médicaments supprimeurs de l'acidité gastrique pourraient agir de 3 manières : i) passage des allergènes au niveau du filtre placentaire et sensibilisation du fœtus aux antigènes ingérés par la mère, ii) augmentation de cytokines TH2 et toutes les conséquences qui en découlent dans l'environnement immunologique dans lequel se développe l'embryon puis le fœtus, favorisant ainsi un phénotype sujet aux allergies chez l'enfant et iii) passage des IgE maternelles au niveau du filtre placentaire (notamment en fin de grossesse) et sensibilisation des cellules immunitaires fœtales.

❖ Effets à long terme des médicaments qui modifient la transmission sérotoninergique

De nombreuses études ont été publiées ces dernières années concernant les médicaments agissant sur le système sérotoninergique, et plus précisément concernant les antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (IRS). Les conséquences de l'augmentation de la transmission sérotoninergique pendant la vie intra-utérine ont été étudiées à deux niveaux : dans le système nerveux central et au niveau du système nerveux entérique. Les études chez l'animal suggèrent que la perturbation précoce de la transmission sérotoninergique peut être associée à des troubles neurodéveloppementaux ayant comme conséquence plus tard dans la vie des comportements inadaptés liés aux émotions. En effet, les rongeurs exposés *in utero* aux IRS présentent un fonctionnement cérébral altéré par rapport aux rongeurs non exposés : retard de développement psychomoteur, sensibilité réduite à la douleur, perturbation du fonctionnement thalamo-cortical, altération du fonctionnement des circuits limbiques ainsi qu'une augmentation des comportements anxieux et dépressifs à l'âge adulte.¹³⁻¹⁵ Il a été montré que la sérotonine joue un rôle essentiel dans le développement neurologique. Elle peut moduler de nombreux processus de développement pré et postnatal via son influence sur les divisions cellulaires, la migration neuronale, la différenciation cellulaire et la synaptogénèse.^{16,17} Dans l'espèce humaine, plusieurs études ont montré que l'augmentation de la transmission sérotoninergique au niveau du système nerveux central de l'embryon/fœtus via la prise d'IRS

par la mère pouvait altérer le développement du cerveau fœtal et son fonctionnement ultérieur.¹⁸ Pourtant, les résultats des études cliniques observationnelles ne vont pas tous dans le même sens. Certaines études suggèrent une augmentation des comportements d'internalisation et d'externalisation au cours de la petite enfance,¹⁹⁻²¹ tandis que d'autres n'ont pas mis en évidence cette association.²² Un autre argument en faveur de l'implication de la sérotonine dans la survenue d'effets neurodéveloppementaux à long terme est que, chez les sujets présentant des troubles du spectre de l'autisme, la concentration en sérotonine, notamment dans les plaquettes sanguines, est plus élevée que chez les témoins.²³ La synthèse de sérotonine au niveau cérébral ainsi que la liaison de la sérotonine à son récepteur 5HT2a sont également modifiées chez les enfants atteints de TSA.^{24,25}

Au niveau du système nerveux entérique, la revue de la littérature réalisée par Nijenhuis *et al.* a révélé que la sérotonine joue un rôle de facteur de croissance primitif.²⁶ Elle est donc impliquée dans l'ontogénèse du système nerveux entérique. Les IRS ne semblent pas être associés à des effets tératogènes au niveau du système nerveux digestifs, mais leurs effets au niveau du système nerveux entérique peuvent entraîner des effets plus discrets tels que la perturbation des fonctions digestives se traduisant cliniquement par une alternance d'épisodes de constipation et de diarrhée.

❖ Effets à long terme du diéthylstilbestrol

Il est désormais bien établi que le diéthylstilbestrol (DES), un œstrogène de synthèse anciennement utilisé pour prévenir les fausses couches, est responsable chez de nombreuses espèces, dont l'espèce humaine, de malformations de l'appareil reproducteur et de cancer du vagin chez les filles exposées *in utero*. A ce jour, le DES est le médicament formellement identifié comme cancérogène pour la femme qui l'a pris et sa descendance.^{27,28} L'exposition au DES pendant les périodes critiques de différenciation cellulaires modifie de façon permanente la programmation des tissus cibles des œstrogènes, entraînant des anomalies bénignes et malignes de l'appareil reproducteur plus tard dans la vie.²⁹ L'utilisation d'un modèle de rongeur exposé *in utero* au DES, a permis d'identifier les mécanismes cellulaires et moléculaires qui jouent un rôle dans ces effets cancérogènes.³⁰⁻³² Le DES, puisque c'est une hormone, agit par modulation de l'expression de certains gènes.^{33,34} Chez l'embryon ou le fœtus, l'exposition au DES serait responsable d'un retard de l'expression de certains gènes. Ce défaut de programmation génétique serait à l'origine des atteintes cellulaires observées à long terme. Ainsi, des mécanismes génétiques et surtout épigénétiques seraient impliqués dans la survenue des effets à long terme du DES.

❖ **Théorie du « fetal programming »**

La théorie du « fetal programming » va dans le même sens que les mécanismes des effets du DES évoqués précédemment, puisqu'elle suggère que les facteurs environnementaux maternels agissent sur le phénotype de la descendance via des modifications épigénétiques du génome.³⁵ Cette hypothèse a d'abord été mise en avant dans le domaine des pathologies cardiovasculaires/ métaboliques. Elle suggérerait que la survenue d'hypertension artérielle ou de diabète à l'âge adulte pouvait être la conséquence d'adaptation du fœtus pendant sa vie intra-utérine ou sa petite enfance à des facteurs environnementaux non optimaux pour son développement.³⁶ La théorie du « fetal programming » propose qu'un gène maternel peut influencer la physiologie de sa descendance sans être présent chez cet individu particulier. Cette théorie a été démontrée chez l'animal, grâce à l'utilisation de modèles transgéniques présentant des délétions de certains gènes. Plus tard, la théorie du « fetal programming » a été étendue à d'autres pathologies, et notamment aux troubles neuropsychiatriques.³⁷ Les médicaments font partie des différents facteurs environnementaux auxquels peuvent être exposés les embryons et les fœtus. Par exemple, plusieurs études ont été publiées concernant les glucocorticoïdes.^{38,39} L'exposition prénatale à des doses élevées de glucocorticoïdes pourrait conduire à une « programmation » à long terme de modification des fonctionnements hypothalamo-hypophyso-surréaliens. Les glucocorticoïdes pourraient exercer des effets sur l'épigénome, notamment sur la méthylation de l'ADN et l'acétylation des histones, influençant ainsi l'expression des gènes.

Ces différents exemples illustrent que les mécanismes en jeu dans les effets à long terme des médicaments sont, pour certains, liés à des propriétés des médicaments bien établies : diminution de l'acidité gastrique par les inhibiteurs de la pompe à protons, modulation de la transmission sérotoninergique au niveau du système nerveux central et périphérique par les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine, blocage des récepteurs muscariniques centraux et périphériques par les médicaments atropiniques, perturbation du système endocrinien par le diéthylstilbestrol et enfin modulation de l'expression des gènes par les glucocorticoïdes. Cette constatation est encourageante car elle met en évidence le fait qu'il est possible, en tant que pharmacologue, d'anticiper des potentiels effets à long terme des médicaments en fonction de leurs propriétés pharmacodynamiques. Même s'il est évident que plus d'études (in vitro, chez l'animal, épigénétiques...) sont nécessaires pour mieux comprendre les mécanismes complexes impliqués dans les effets à long terme des médicaments après exposition prénatale, une

expertise en pharmacologie permet d'envisager des pistes pour la conduite d'études en pharmaco-épidémiologie.

L'existence d'hypothèses pour les effets à long terme des médicaments est nécessaire pour conduire des études de pharmaco-épidémiologie, mais pas suffisante puisqu'il faut également disposer d'un outil adapté à ce type d'étude. Dans le cadre de ce travail de thèse, la cohorte POMME a donc été mise en place pour répondre à ce besoin.

2. POMME : la cohorte pour évaluer les effets à long terme après exposition médicamenteuse prénatale (résumé de la publication n°2)

La cohorte POMME (PrescriptiOn Médicaments Mères Enfants) est une cohorte française, qui a été mise en place en 2010 pour évaluer les effets à long terme suite à l'exposition à des médicaments pendant la vie intra-utérine. POMME détient des informations médicales anonymes ainsi que des informations sur les médicaments et les soins de santé remboursés aux enfants, à partir du jour de leur conception (vie intra-utérine) jusqu'à leur enfance.

L'objectif de cet article était de décrire la structure et le contenu de la cohorte POMME, et de donner aperçu des études pouvant être réalisées avec cette base de données.

La cohorte POMME est constituée des enfants nés en Haute-Garonne entre le 1^{er} juillet 2010 et le 30 juin 2011 et couverts par le régime général de l'assurance maladie. POMME regroupe des données pseudo-anonymisées collectées auprès de deux sources : i) la Caisse Primaire d'Assurance Maladie (CPAM) de Haute-Garonne, qui fournit les données sur les médicaments prescrits et remboursés aux mères pendant la grossesse (exposition au médicament pendant la vie intra-utérine) et, une fois par an, les données sur les médicaments et les soins médicaux prescrits et remboursés aux enfants et ii) la Protection Maternelle et Infantile (PMI), qui enregistre des données issues des certificats de santé des enfants remplis lors des examens médicaux obligatoires à la naissance, à 9 mois et à 24 mois.

La cohorte POMME est composée de 8372 enfants. Ils ont maintenant 9 ans. POMME compte 4249 (50,8%) garçons, 286 (3,4%) enfants issus grossesses multiples et 519 (6,2%) prématurés (nés avant 37 semaines d'aménorrhée). Selon la classification EUROCAT, 1,7% des enfants de POMME présente au moins une malformation congénitale. Les enfants ont reçu en moyenne $9,8 \pm 6,1$ médicaments au cours de leur vie intra-utérine. Pendant l'enfance, l'exposition médicamenteuse était maximale entre 0 et 2 ans. Les médicaments auxquels ont été le plus exposés les enfants pendant la vie intra-utérine et pendant le premier mois de vie étaient ceux du système digestif (82,3% des enfants exposés *in utero* et 74,8% des nouveau-nés). Le

paracétamol apparaît en première position dans les listes des dix médicaments les plus fréquemment prescrits au cours de la vie prénatale et pendant l'enfance (vaccins exclus). Neuf cent huit (10,8%) enfants présentent au moins deux signes de troubles du développement psychomoteur à 9 ou 24 mois.

POMME constitue un observatoire de l'exposition médicamenteuse des enfants depuis le premier jour de la vie intra-utérine et pourra être utilisée pour décrire les modalités de prescription des médicaments en pédiatrie. De plus, POMME est un outil précieux pour mener des études dans le but d'évaluer et quantifier les risques à long terme de l'exposition prénatale aux médicaments.

3. Publication n°2



POMME: The New Cohort to Evaluate Long-Term Effects After Prenatal Medicine Exposure

Justine Benevent^{1,2,3} · Caroline Hurault-Delarue² · Mélanie Araujo² · Jean-Louis Montastruc^{1,2,3,4} · Isabelle Lacroix² · Christine Damase-Michel^{1,2,3}

© Springer Nature Switzerland AG 2018

Abstract

Introduction The POMME (PrescriptiOn Médicaments Mères Enfants) cohort has been implemented for the evaluation of the long-term consequences of medicine prenatal exposure. It holds anonymous medical information as well as information on medicine and healthcare reimbursement to the children, from the first day of intra-uterine life until childhood.

Objective This article provides a description of the cohort regarding its structure and content and presents an outlook of the studies that could be performed with this new data source.

Methods Data sources include (1) the French Health Insurance Database (medicines and medical care prescriptions and reimbursements to children and mothers during pregnancy) and (2) the Mother and Child Protection Centre Database (child health certificates at birth, 9 months of age and 24 months of age). Children born in Haute-Garonne (south-west France), over a period of 1 year (from 1 July to 30 June), are registered in POMME every 5 years. The cohort began on 1 July, 2010.

Results To date, 8372 children have been recorded in POMME. They have reached 7 years of age now. Among them, 4249 (50.8%) are boys, 286 (3.4%) were from multiple pregnancies and 519 (6.2%) were born prematurely. They were prenatally exposed to 9.8 ± 6.1 medications. After birth, drug exposure was greatest in children aged 0–2 years. Children were mostly exposed to paracetamol, anti-infective agents and respiratory system drugs; 908 (10.8%) children presented with at least two signs of psychomotor development disorders.

Conclusions POMME provides an observatory study on drug exposure and medical care use in children. This innovative cohort would make it possible to assess the risk of the long-term consequences of prenatal medicine exposure.

Electronic supplementary material The online version of this article (<https://doi.org/10.1007/s40264-018-0712-9>) contains supplementary material, which is available to authorized users.

✉ Justine Benevent
justine.benevent@univ-tlse3.fr

¹ Laboratoire de Pharmacologie Médicale et Clinique, Faculté de Médecine de Toulouse, Toulouse, France

² Service de Pharmacologie Médicale et Clinique, Centre Midi-Pyrénées de Pharmacovigilance, Pharmacoépidémiologie et d'Informations sur le Médicament, Pharmacopôle, Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse, Toulouse, France

³ INSERM, UMR 1027, Faculté de Médecine de Toulouse, Toulouse, France

⁴ CIC 1436, Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse, Toulouse, France

Key Points

The French POMME cohort holds anonymous medical information as well as medicine and healthcare reimbursement to the children, from the first day of intra-uterine life until childhood.

POMME is an observatory study on medicine exposure and medical care use in children.

The POMME cohort is a valuable tool to assess the long-term effects after prenatal medicine exposure, especially on psychomotor development.

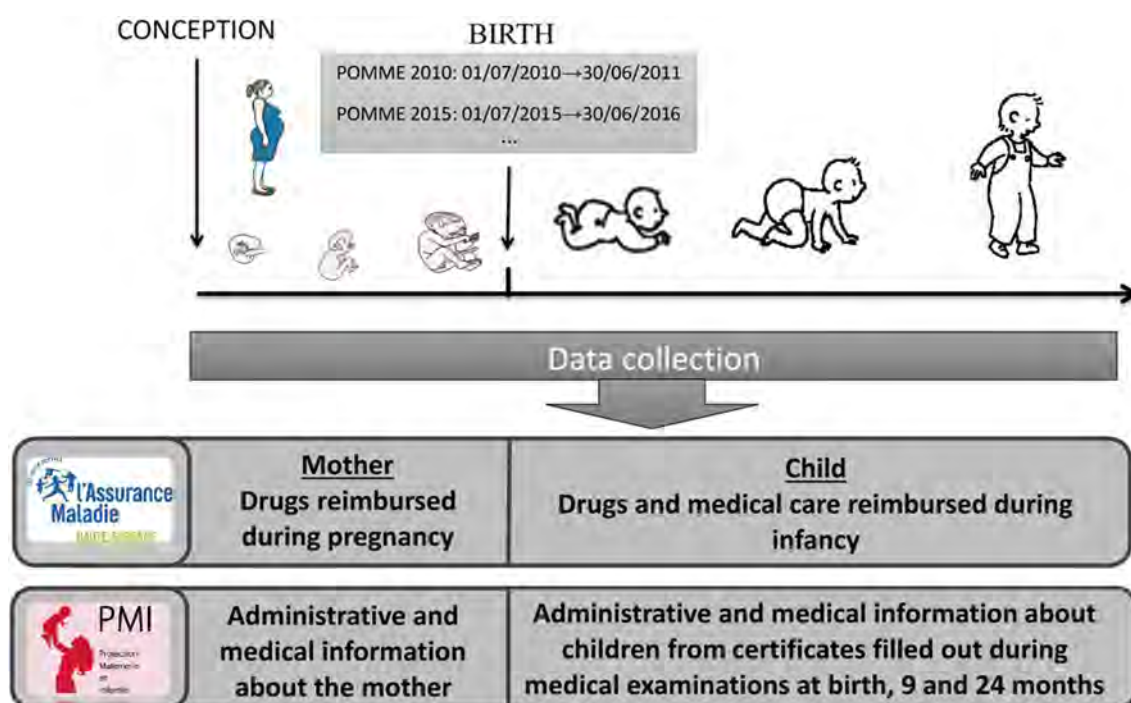


Fig. 1 Description of the POMME cohort

1 Introduction

While new issues regarding the long-term effects of antenatal drug exposure arise (for example, valproic acid and the risk of autism spectrum disorders [1]), available data to answer those questions are often inadequate. Specialised registries often do not provide information about prenatal exposure, while healthcare databases do not always ensure all childhood outcomes are recorded. Linking children's electronic health records to those of their mothers is therefore crucial to study the long-term consequences of drug prenatal exposure, in addition to long follow-up periods and large sample sizes. Consequently, good-quality data sources enabling the assessment of the long-term safety of drugs in pregnancy are sparse. Only Nordic countries have established cohorts to monitor the health of pregnant women and their offspring [2, 3]. Thus, it has been shown to be clearly necessary to create databases specifically designed for the evaluation of the long-term consequences of medicine exposure during periods of high vulnerability, such as embryonic or foetal development. The POMME cohort was implemented in 2010 for this purpose. The aim of this article is to provide a description of the cohort regarding its structure and content, and to present an outlook of the studies that could be performed with this new data source.

2 Design of the POMME Cohort

The POMME (PrescriptiOn Médicaments Mères Enfants¹) cohort is an innovative French cohort. It was implemented in 2010 to evaluate the long-term effects of prenatal exposure to medicines (Fig. 1). Children born in Haute-Garonne (south-west France), over a period of 1 year (from 1 July to 30 June), are registered in POMME every 5 years. The cohort began on 1 July, 2010. Children recorded are covered by the French Health Insurance System.

2.1 Data Sources

POMME comprises routinely collected data from two sources: the French Health Insurance System and the Mother and Child Protection Centre.

2.1.1 French Health Insurance System

The French Health Insurance System (at the local level) refunds partially or totally certain healthcare and medications, according to the medicine and the prescription and dispensing conditions. The French list of refundable medicines is available on the French Health Insurance System website. [4]

¹ Mothers' and children's drug prescriptions.

During the first 6 months of pregnancy, drugs are reimbursed at a rate of 35 or 65%. Thereafter, medical care and medications are reimbursed at a rate of 100% until the end of pregnancy. All expectant mothers declare their pregnancy to the French Health Insurance System, which records the date of the beginning of pregnancy and of childbirth (sent by maternity services for reimbursement of hospital expenses). The French Health Insurance body systematically records all the drugs and medical care prescribed and dispensed to patients registered under general state coverage (80% of the population) to refund the costs. After birth, children are generally covered by their mother's health insurance. In practice, the French Health Insurance System yearly provides our research institution with all data on medicines prescribed and reimbursed to the mother during pregnancy (medicine exposure during intrauterine life) and then with all data on medicines and medical care prescribed and reimbursed to the children during childhood.

2.1.2 Mother and Child Protection Centre

POMME also includes clinical data provided by the Mother and Child Protection Centre (Protection Maternelle et Infantile), which records data from children's certificates filled out during the compulsory medical examinations at birth, 9 months of age and 24 months of age (according to French law). The examinations are performed by a general practitioner or a paediatrician, using the standardised questionnaire forming the certificates. All children are subject to these three medical examinations and certificates have to be returned under confidential cover to the Mother and Child Protection Centre by the physician who has issued the certificate.

2.2 Anonymisation and Cross-Referencing

Anonymisation is performed using suitable software provided by the CESSI (Cellule d'Etudes des Sécurité des Systèmes d'Information²). The married and maiden name, first name and date of birth of each child's mother are encrypted in a consistent manner, generating a single and irreversible string of characters. To reduce spelling errors, a script simplification programme is applied before anonymisation. The anonymisation procedure involves two steps. The first level, configured via first-level secrecy, is carried out by the information providers (French Health Insurance System and Protection Maternelle et Infantile) after selection and extraction of the data necessary for POMME and before transmission to our research institution. The second level, configured via second-level secrecy, is applied to the anonymous identifiers of the already encrypted first level,

by our research institution, before cross-referencing the two data sources. This two-step procedure ensures, on the one hand, the impossibility of knowing the initial nominative data and, on the other hand, the cross-referencing between child and maternal data. Indeed, anonymisation is performed in the same manner for children and mothers, thus they are assigned the same identifier. The study was approved by the French Data Protection Agency [CNIL (Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés), DR-2013-060].

2.3 Available Data

POMME holds anonymous medical information as well as information on medicine and healthcare reimbursement to the children, from the day of their conception (i.e. intrauterine life) until childhood.

2.3.1 Maternal Data

POMME comprises administrative data about the mother, such as age at childbirth, education level, professional status and activities, and number of children. Furthermore, we have information about women covered by the universal health insurance, dedicated to people with low incomes.

POMME also holds information about drugs prescribed and reimbursed in outpatient care to the mother during pregnancy: date of prescription and dispensation, prescribing physician specialty, International Non-proprietary Name, pharmaceutical speciality (including route of administration and dosage), Anatomical, Therapeutic, Chemical class and number of units dispensed. Additionally, POMME contains medical information regarding the mother, including medical history (gravidity, parity, number of premature newborn children.), medical pregnancy monitoring (ultrasounds, foetal nuchal translucency measurement, hospitalisation during pregnancy and reasons for hospitalisation, alcohol consumption, smoking) and medical data about the delivery (number of fetuses, gestational age, foetal position and presentation, labour induction, > 12 h of membrane rupture, analgesia, mode of delivery).

2.3.2 Child Data

Regarding children, the administrative data available in POMME are: date of birth, type of care arrangement and, if appropriate, date and cause of death. The clinical information about children is weight and size (at birth, 9 months and 24 months), breastfeeding status, child's health status at birth (head circumference, Apgar score, transfer to intensive care unit, pathologies during the first week of life), congenital malformations (coded according to the *International Classification of Diseases* 10th Revision, Chapter XVII Congenital malformations, deformations and chromosomal

² Information Systems Security Unit.

Table 1 Characteristics of the children at birth

Characteristics	N	n (%) ^a
Male sex	8372	4249 (50.8%)
Twin	8372	286 (3.4%)
Preterm birth (<37 weeks of amenorrhea)	8372	519 (6.2%)
Breastfed infant	8372	5605 (66.9%)
Neonatal pathology	7774	779 (7.4%)
APGAR at 1 min $\leq$ 7	6993	378 (5.4%)
APGAR at 5 min $\leq$ 7	7549	77 (1.0%)
Characteristics	N	Mean $\pm$ SD (min; max) ^a
Birth weight (g)	7669	3261 $\pm$ 510 (min = 620; max = 5165)
Birth height (cm)	7305	49.1 $\pm$ 2.4 (min = 30.0; max = 66.5)
Head circumference (cm)	7210	34.3 $\pm$ 1.6 (min = 22.0; max = 49.5)

^aQualitative variables are presented as absolute number and percentages while continuous variables are presented as means $\pm$ standard deviation, minimum and maximum

abnormalities), childhood diseases until 2 years of age (bronchopulmonary, neurological, heart, digestive, metabolic), vaccination status and psychomotor development. POMME provides information about child management in medico-psychological centres as well. We also have information about medical care administered to children, such as medical acts (biological, medical imaging; physical therapy, speech therapy), medical devices (aerosol, optical equipment, prosthesis) and hospitalisation. Finally, we have data on medicines prescribed and reimbursed in outpatient care to children from birth.

3 Characteristics of Children in the 2010 POMME Cohort

This article presents a description of the 2010 POMME cohort (children born between 1 July, 2010 and 30 June, 2011). At the present time, POMME includes data on 8372 children. They have reached 7 years of age now. Because data from year 2018 have not been collected yet, the descriptive information on characteristics of the participants presented in this article concerns children until 6 years of age. Among them, 4249 (50.8%) are boys, 286 (3.4%) are from multiple pregnancies and 519 (6.2%) were born prematurely (before 37 weeks of amenorrhea). The characteristics of the children at birth are presented in Table 1. According to the EUROCAT classification (which considers only major congenital malformations according to the *International Classification of Diseases* 10th Revision classification), the congenital anomaly rate in our population was 1.7%.

Table 2 shows the characteristics of the children's psychomotor development at 9 and 24 months of age. At 9 months of age, approximately a quarter of the children are unable to finger point, less than 1% do not react to his/her name

and almost 2% are unable to sit. At 24 months of age, 0.7% of the children are unable to overlay objects and 7.3% do not combine two words. The mean age of walking acquisition is 13.5 months of age. Nine hundred and eight (10.8%) children presented with at least two signs of psychomotor development disorders.

Table 3 presents the mothers' characteristics. The mean age of mothers is 30.5 years. Among women for which information was available ($n = 3581$), the majority (65.2%) are employed.

Children were prescribed 9.8 ± 6.1 medicines during intrauterine life. Drug exposure was greatest in children aged 0–2 years. After the age of 2 years, the number of drugs prescribed and reimbursed to children gradually decreased. Figure 2 presents the average number of drugs prescribed and reimbursed to the children according to their age.

Figure 3 presents trends in medicine prescriptions according to the Anatomical Therapeutic Chemical class and age period [similar to those in a US Food and Drug Administration guidance regarding the paediatric population [5]: embryo/foetus (< birth), newborn (birth to 1 month of age), infant (1–24 months of age) and child (> 2 years of age)], excluding vitamins, mineral supplements and anti-anaemic preparations. Medicines for the digestive system were the most commonly used during intrauterine life (82.3% of the children exposed in utero), and in newborns (74.8%). A peak of hormone exposure is observed during infant and child periods, owing to the use of corticoids (64.4% and 67.9% of the children exposed during the two periods, respectively). During the infant period, nervous system drugs were the most commonly used (98.7%), with analgesic and anaesthetic drugs. Similarly, exposure to musculoskeletal drugs occurs mostly during infant and child periods because of the use of local anti-inflammatory and anti-rheumatic drugs (82.2% and 81.3% of the children exposed during the two

Table 2 Characteristics of psychomotor development at 9 and 24 months

Outcomes	<i>N</i>	<i>n (%)</i> ^a
At 9 months		
Unable to play 'peekaboo'	6304	277 (4.4%)
Absence of symmetric movement of the four limbs	6345	30 (0.5%)
Unable to finger point	6264	1489 (23.8%)
Unable to react to his/her name	6392	53 (0.8%)
Unable to take an object using the thumb	6374	76 (1.2%)
Unable to move around	6397	1048 (16.4%)
Unable to repeat syllables	6391	184 (2.9%)
Unable to sit	6400	115 (1.8%)
At 24 months		
Unable to understand a simple order	4512	20 (0.4%)
Unable to give a name to one picture at least	4497	172 (3.8%)
Unable to overlays objects	4499	30 (0.7%)
Unable to combine two words	4493	330 (7.3%)
Absence of symmetric movement of the four limbs	4490	21 (0.5%)
Unable to walk	4520	10 (0.2%)
Outcomes	<i>N</i>	Mean $\pm$ SD (min; max) ^a
Age (months) of walking acquisition	4029	13.5 $\pm$ 2.1 (min = 8; max = 27)

^aQualitative variables are presented as absolute number and percentages while continuous variables are presented as means $\pm$ standard deviation, minimum and maximum

Table 3 Mother characteristics

Characteristics	<i>N</i>	Mean $\pm$ SD (min; max) ^a
Age	8372	30.5 $\pm$ 4.9 (min = 16; max = 48)
Characteristics	<i>N</i>	<i>n (%)</i> ^a
Higher education	4126	2627 (63.7%)
Missing	4246	
Professional status		
Farmer	6710	11 (0.2%)
Craftsperson, tradesperson or company manager	6710	122 (1.8%)
Managerial staff, superior intellectual profession	6710	1610 (24.0%)
Intermediate profession	6710	633 (9.4%)
Employee	6710	4230 (63.0%)
Blue-collar worker	6710	104 (1.5%)
Missing	1662	
Occupational status		
Worker	3581	2335 (65.2%)
Lifetime housewife	3581	291 (8.1%)
Parental leave	3581	498 (13.9%)
Unemployed	3581	329 (9.2%)
Student or in vocational training	3581	43 (1.2%)
Other	3581	85 (2.4%)
Missing	4791	

^aQualitative variables are presented as absolute number and percentages while continuous variables are presented as means $\pm$ standard deviation, minimum and maximum

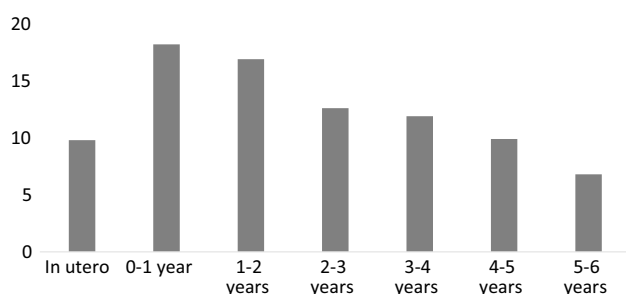


Fig. 2 Average numbers of drugs prescribed and reimbursed to the child according to age

periods, respectively). An increase in the use of drugs for the respiratory system is also observed during the infant and child periods: the population received mostly nasal preparations (79%) during the infant (79%) and child (81.1%) periods. Finally, there is an important use of drugs for sensory organs during the ‘infant’ period, mostly because of ophthalmological drugs (47.9% of children exposed during the infant period and 52.3% during the child period).

Table 4 presents lists for the ten most frequently prescribed medicines during antenatal life and during childhood. Acetaminophen reached the first position in both lists. Phloroglucinol (a spasmolytic acting on smooth muscles) is the second most prenatally exposed medicine. In fifth position ranks helcidine, an anti-tussive agent prepared from the snail *Helix pomatia* L., whose mechanism of action is not fully defined. During childhood, ibuprofen is the second most common medicine children have been exposed to. Two corticoids, tixocortol and betamethasone, come in sixth and ninth position, respectively.

4 Outlook for Medicine Evaluation in Pregnancy and Infancy

4.1 POMME: An Observatory on Medicine Exposure and Medical Care Use from the First Day of Intrauterine Life

POMME provides an observatory study on drug exposure and medical care use in children. This database could be

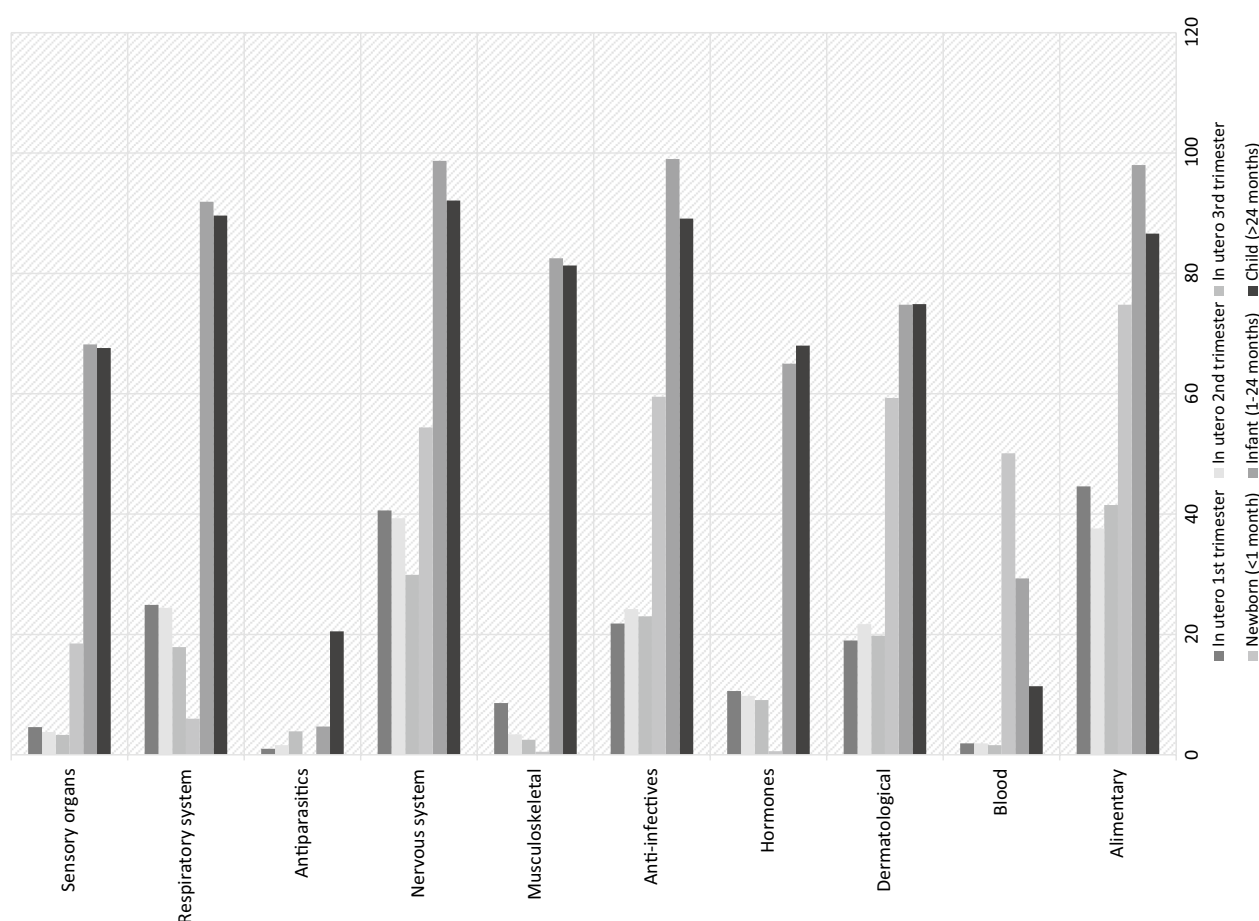


Fig. 3 Percentage of children exposed at least to one drug by ATC class according to age

Table 4 Prevalence of the ten most frequently prescribed drugs (excluding vaccines)

During antenatal life				During childhood			
	<i>N</i>	%	ATC code		<i>N</i>	%	ATC code
Number of children	8372	100		Number of children	8372	100	
Acetaminophen	5446	65.1	N02BE01	Acetaminophen	8316	99.3	N02BE01
Phloroglucinol	3591	42.9	A03AX12	Ibuprofen	7595	90.7	N02B
Amoxicillin	2415	28.8	J01CA04	Amoxicillin	7553	90.2	J01CA04
Sodium bicarbonate	1910	22.8	A02BX	Colecalciferol	7522	89.8	A12AX
Helicidine	1905	22.8	R05DB	Lidocaine	7336	87.6	N01B
Sodium alginate	1897	22.7	A02BX	Tixocortol	7228	86.3	R01AD07
Econazole	1574	18.8	G01AF05	Chlorhexidine	6997	83.6	A01AB03
Metoclopramide	1563	18.7	A03FA01	Prilocaine	6836	81.7	N01B
Tixocortol	1383	16.5	R01AD07	Betamethasone	6653	79.5	D07AC01
Chlorhexidine	1277	15.3	A01AB03	Ergocalciferol	6155	73.5	A11CC01

used to describe paediatric drug utilisation patterns in specific diseases. Children included in POMME are followed up over time, thus enabling the study of drug prescription evolution in those children. POMME will also be useful to study, for example, paediatric off-label prescriptions, such as fluoroquinolones, or to identify misuse or abuse in paediatrics. Other studies assessing antibiotic prescription or vaccination, or studying the impact of healthcare agency recommendations may also be conducted using POMME. To the extent that data about medical care are available in POMME, it provides an opportunity to perform studies to analyse different healthcare circuits (for example, management of psychomotor development disorders, speech impairments, spa therapies). The availability of clinical data makes it possible to refine prescription patterns and drug utilisation profiles in children and to envisage the development and validation of diagnostic algorithms. Finally, knowledge of people with low incomes or who are unemployed provides an interest to evaluate the socioeconomic determinants for drug and medical care prescriptions.

4.2 Long-Term Effect After Prenatal Medicine Exposure Assessment

The POMME cohort will be used to conduct studies assessing long-term risks of medicine prenatal exposure. This could be done in two different ways. The first is to perform case-control studies, where in-utero exposure will be compared between children with the outcome and controls. The second consists in the comparison of childhood outcomes between children prenatally exposed to a medicine of interest and unexposed children. This will enable risk quantification. POMME, combined with other suitable data sources for long-term risk assessment, could also participate in the generation of alerts through automated signal detection.

To date, two studies have been conducted using the POMME cohort. The first aimed to evaluate the association

between in-utero exposure to medicines that potentially exhibit immunosuppressive activity and the occurrence of infections in childhood [6]. The number of infectious episodes during the first year of life was estimated through the number of anti-infective medicines dispensed. This study showed that in-utero exposure to medicines that may lower immunity increases, in a dose-dependent manner, the number of infectious episodes requiring medicine treatment during the first year of the infants' life. Intrauterine exposure to potentially immunosuppressive drugs could be associated with an increased susceptibility to infections in early childhood.

The second study conducted using the POMME cohort assessed the risk of digestive disorder medicine use in childhood (0–3 years of age) after prenatal exposure to medicines exhibiting atropinic properties (submitted). This study showed that more than 30% ($n = 2652$) of the children were prenatally exposed to atropinic medicines. They used significantly more digestive disorder medicines than unexposed children [RRa (adjusted relative-risk) = 1.11 (1.06–1.16)]. The strength of the association increased with the prenatal atropinic burden. This result suggests long-term digestive effects after prenatal exposure to atropinic medicines.

5 Strengths and Weaknesses

5.1 Validity

Bénard-Larivière et al. conducted a population-based study of drug use in outpatient children in France, using the EGB (Echantillon Généraliste des Bénéficiaires) database that corresponds to 1/97th of insured persons in France. [7] As the methodologies of our studies were different, we could not compare our results. Indeed, they conducted a cross-sectional study between January and December 2011 in children aged < 18 years, while we have performed a cohort study

following children over 6 years. Our results, however, appear to be consistent. The median number of different medicines per children was higher in our population. This is owing to the fact that we considered only children who had received at least one reimbursement because, for the others, we could not know whether they either did not receive a reimbursement or they had left the geographical area (Haute-Garonne), whereas the population of the EBG is all insured persons. Nevertheless, median numbers of different medicines per children according to class ages were coherent between the two populations. Furthermore, the most commonly used Anatomical Therapeutic Chemical classes in children aged 0–6 years were the same in POMME and EGB (Echantillon Généraliste des Bénéficiaires) databases, namely nervous system, digestive tract and metabolism, respiratory system and anti-infective agents for systemic use.

5.2 Weaknesses

The POMME database contains information exclusively on drugs that are both covered and eligible for reimbursement. Information on the use of over-the-counter drugs and on drugs prescribed during hospitalisation is not available. For medications for which medical prescription is optional (for example, ibuprofen), available data in POMME relate only to the dispensing after the medical prescription. Despite the proportion of medicines not included in POMME being difficult to calculate, it has been estimated that self-medication accounted for around 20% of the women [8]. Only a few studies are available regarding over-the-counter drug use during pregnancy [9, 10]. Among children, over-the-counter drugs vary widely according to the studies [11–16]. Children receive mainly over-the-counter drugs for colds, analgesics and antipyretics.

Prescribed doses are not accessed in POMME. In the case of long-term treatment, daily doses may be estimated through the number of items dispensed and the time between two consecutive dispenses. This calculation is all the more difficult for paediatric patients because of the dosage variability according to age and development. In addition, the POMME cohort provides data on the prescription, dispensing and reimbursement of medicines. We cannot know the actual intake of medicines.

All medical diagnoses and drug indications are not clearly indicated in POMME. The disease the pregnant mother is treated for remains therefore often uncertain. Yet, the basic risk for adverse pregnancy outcomes is different according to the maternal disease. This uncertainty could be an important limitation for the interpretation of pregnancy medication safety studies. The same applies for medicine use in children. Some information such as the presence of a long-term disease and illness mentioned on the health certificates may be indicative of the treated disease. However, most of the

diagnosis should be identified by validated algorithms based on drugs and medical services dispensed [17].

Moreover, as is the case for most claim databases, POMME has missing information on potentially important confounders, for example, use of alcohol, smoking, socioeconomic level. This may limit the interpretation of the results, especially concerning long-term effects after prenatal drug exposure. Indeed, it is important to separate an effect caused by the medication from the underlying risk associated with environmental and genetic factors. Advanced methods for confounding control should be applied to limit bias resulting from confounding factors.

Finally, another limitation is that children receiving no prescription cannot be distinguished from those leaving the database (i.e. leaving the Haute-Garonne department). However, only a small minority of children received neither medicines nor medical care prescriptions, especially during early childhood.

5.3 Strengths

Because children are most of the time excluded from clinical trials, drug safety and effectiveness profiles need to be studied during the post-marketing authorisation period. Furthermore, as off-labelled drug use frequently occurs in the paediatric population, drug utilisation studies are necessary to determine prescription patterns and drug utilisation profiles in children. Literature reviews highlighted the scarcity of drug utilisation studies in paediatrics [18] and the difficulty of assessing off-labelled drug use in this population [19]. Studies have however been performed in France [7] and more broadly in Europe [11, 20, 21] and in USA [22]. Most studies focused on specific drugs or pharmacological classes, especially psychiatric drugs [23–25] and antibiotics [26]. POMME is therefore a valuable tool to study children's medicine exposure and medical care use because it provides reimbursement data from the first day of prenatal life.

The POMME cohort is also especially suitable to assess the long-term consequences of medicine prenatal exposure. Other databases have been implemented to evaluate long-term effects after in-utero drug exposure. For example, the Norwegian Mother and Child Cohort (MoBa) was implemented by the Norwegian Institute of Public Health [3]. It was used, for instance, to determine the association between prenatal exposure to analgesic opioids and language competence and communication skills at 3 years of age, [27] or to evaluate whether prenatal exposure to benzodiazepines and hypnotics affects child internalising problems at ages 1.5 and 3 years [28]. In Sweden, the Stockholm youth cohort was implemented, which is an intergenerational record linkage study comprising all individuals aged 0–17 years living in Stockholm County in 2001–2011. This cohort allowed, for example, a study assessing the risk of autism in children

after prenatal exposure to antidepressants [29] to be performed. Another cohort was implemented in Denmark, in 1973, to monitor the health of pregnant women and their offspring: the Danish Medical Birth Register [2]. Studies conducted using the Danish Medical Birth Register, for example, have evaluated the risk of epilepsy in childhood after prenatal exposure to antidepressants [30], or investigated whether antiepileptic or antipsychotic medications exposure in foetal life are associated with use of primary healthcare in childhood [31, 32]. Finally, the Dutch IADB.nl database also provides information to study long-term consequences of prenatal exposure. This database was used, for example, to perform studies assessing the association between prenatal exposure and the use of medications in childhood as a proxy for pathologies [33]. Other cohorts have been implemented specially for the study of child neurodevelopment, as for example, the ALSPAC mothers cohort in the UK [34], the NINFEA cohort in Italy [35] and the Life Child Study in Germany [36]. A table comparing POMME with other cohorts with information on in-utero medication exposure and neurodevelopmental outcomes is presented in the Electronic Supplementary Material.

One of the advantages of the POMME cohort is that it is exhaustive for the Haute-Garonne population, avoiding selection bias. Information on medicine exposure comes from reimbursement data, which avoids recall bias. Another strength of this database is to provide clinical data (especially precise dates of the beginning and end of pregnancy), including items on psychomotor development monitoring, which enables early diagnosis of psychomotor development disorders. Indeed, during the past two decades, particular attention was paid to the consequences of antenatal exposure on psychomotor development, especially autism spectrum disorders [37, 38]. In February 2018, the French National Health Agency has made recommendations aimed at improving the diagnosis and the management of autism spectrum disorders to promote child development and learning and reduce over-handicaps [39]. In young children, major warning signs of psychomotor development disorders are ‘no babble’, ‘unable to finger point’, alteration of a social gesture to communicate (‘no play peekaboo’, ‘no reaction to his/her name.’) before 18 months of age, and ‘no understanding of a simple order’ and ‘no association of two words’. The French National Health Agency emphasised that these signs should not be analysed in an isolated manner, but the association of at least two signs requires a thorough clinical examination of the child’s development. All these features useful for psychomotor development disorder diagnosis are available in POMME.

The power of the cohort is sufficient to study psychomotor development disorder. For example, POMME allows the detection of an odds ratio equal to 1.8, with drug exposure affecting approximately 5% of pregnant

women when performing a case-control study, providing 80% statistical power for a test with significance level of 0.05.

In the future, POMME could partner with other birth cohorts using advanced methods. Indeed, combining the data and expertise of several data sources concerning medications and women/pregnancy in Europe may lead to the opportunity to enhance knowledge of the long-term safety of drugs in pregnancy.

6 Conclusion

POMME provides an overview of medicines and medical care exposure in outpatient children from the first day of intrauterine life until childhood. Recording these data would make it possible to assess the risk of the long-term consequences of prenatal medicine exposure. Subsequently, POMME will be supplemented by a new cohort: POMME 2015, which will include children born 5 years later. The comparison of POMME 2010 and POMME 2015 will allow the study of variations over time in terms of medicines and medical care use.

Acknowledgements The authors acknowledge the data providers, who made anonymised data available for their research institution: the French Health Insurance System of Haute-Garonne and the Mother and Child Protection Center of Haute-Garonne. The authors are grateful to the POMME collaborators: Protection Maternelle et Infantile de Haute-Garonne and Caisse Primaire d’assurance Maladie de Haute-Garonne.

Compliance with Ethical Standards

Funding No sources of funding were used to assist in the preparation of this study.

Conflict of interest Justine Benevent, Caroline Hurault-Delarue, Mélanie Araujo, Jean-Louis Montastruc, Isabelle Lacroix and Christine Damase-Michel have no conflicts of interest that are directly relevant to the content of this study.

Ethics approval This study was performed on anonymised patient data. For this type of study, formal consent is not required.

References

1. 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;309(16):1696–703.
2. Bliddal M, Broe A, Pottegård A, Olsen J, Langhoff-Roos J. The Danish Medical Birth Register. *Eur J Epidemiol*. 2013;33(1):27–36.
3. Magnus P, Birke C, Vejrup K, Haugan A, Alsaker E, Daltveit AK, et al. Cohort profile update: the Norwegian Mother and Child Cohort Study (MoBa). *Int J Epidemiol*. 2016;45(2):382–8.

4. Base des médicaments et informations tarifaires. http://www.codage.ext.cnamts.fr/codif/bdm_it/index_presentation.php?p_site=AMELI. Accessed 19 Jul 2018.
5. US Food and Drug Administration. Pediatric expertise for advisory panels: guidance for industry and FDA staff. <https://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Guidances/ucm082185.htm>. Accessed 1 Mar 2018.
6. Palosse-Cantaloube L, Hurault-Delarue C, Beau A-B, Montastruc J-L, Lacroix I, Damase-Michel C. Risk of infections during the first year of life after in utero exposure to drugs acting on immunity: a population-based cohort study. *Pharmacol Res*. 2016;113(Pt A):557–62.
7. Bénard-Larivière A, Jové J, Lassalle R, Robinson P, Droz-Perroteau C, Noize P. Drug use in French children: a population-based study. *Arch Dis Child*. 2015;100(10):960–5.
8. Damase-Michel C, Lapeyre-Mestre M, Moly C, Fournié A, Montastruc JL. Drug use during pregnancy: survey in 250 women consulting at a university hospital center [in French]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2000;29(1):77–85.
9. Pisa FE, Casetta A, Clagnan E, Michelesio E, Vecchi Brumatti L, Barbone F. Medication use during pregnancy, gestational age and date of delivery: agreement between maternal self-reports and health database information in a cohort. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2015;25(15):310.
10. Cheung K, El Marroun H, Elfrink ME, Jaddoe VWV, Visser LE, Stricker BHC. The concordance between self-reported medication use and pharmacy records in pregnant women. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2017;26(9):1119–25.
11. Ylinen S, Hämeen-Anttila K, Sepponen K, Lindblad AK, Ahonen R. The use of prescription medicines and self-medication among children: a population-based study in Finland. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2010;19(10):1000–8.
12. Martín-Pérez M, López De Andrés A, Barcenilla González MÁ, Jiménez-García R, Hernández-Barrera V, Jiménez-Trujillo I, et al. Parental administration of over-the-counter medication to Spanish children: a population-based national study. *J Spec Pediatr Nurs*. 2016;21(2):64–73.
13. Du Y, Knopf H. Self-medication among children and adolescents in Germany: results of the National Health Survey for Children and Adolescents (KiGGS). *Br J Clin Pharmacol*. 2009;68(4):599–608.
14. Escourrou B, Bouville B, Bismuth M, Durrieu G, Oustric S. Self-medication in children by parents: a real risk? A cross-sectional descriptive study [in French]. *Rev Prat*. 2010;60(6 Suppl.):27–34.
15. Kogan MD, Pappas G, Yu SM, Kotelchuck M. Over-the-counter medication use among US preschool-age children. *JAMA*. 1994;272(13):1025–30.
16. Pereira FS, Bucarechi F, Stephan C, Cordeiro R. Self-medication in children and adolescents. *J Pediatr (Rio J)*. 2007;83(5):453–8.
17. Bezin J, Duong M, Lassalle R, Droz C, Pariente A, Blin P, et al. The national healthcare system claims databases in France, SNIIRAM and EGB: powerful tools for pharmacoepidemiology. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2017;26(8):954–62.
18. Clavenna A, Bonati M. Drug prescriptions to outpatient children: a review of the literature. *Eur J Clin Pharmacol*. 2009;65(8):749–55.
19. Pandolfini C, Bonati M. A literature review on off-label drug use in children. *Eur J Pediatr*. 2005;164(9):552–8.
20. Sturkenboom MCJM, Verhamme KMC, Nicolosi A, Murray ML, Neubert A, Caudri D, et al. Drug use in children: cohort study in three European countries. *BMJ*. 2008;24(337):a2245.
21. Clavenna A, Berti A, Gualandi L, Rossi E, De Rosa M, Bonati M. Drug utilisation profile in the Italian paediatric population. *Eur J Pediatr*. 2009;168(2):173–80.
22. Chai G, Governale L, McMahon AW, Trinidad JP, Staffa J, Murphy D. Trends of outpatient prescription drug utilization in US children, 2002–2010. *Pediatrics*. 2012;130(1):23–31.
23. Noordam R, Aarts N, Verhamme KM, Sturkenboom MCM, Stricker BH, Visser LE. Prescription and indication trends of antidepressant drugs in the Netherlands between 1996 and 2012: a dynamic population-based study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2015;71(3):369–75.
24. Abbas S, Ihle P, Adler J-B, Engel S, Günster C, Linder R, et al. Psychopharmacological prescriptions in children and adolescents in Germany. *Dtsch Arzteblatt Int*. 2016;113(22–23):396–403.
25. Sohn M, Moga DC, Blumenschein K, Talbert J. National trends in off-label use of atypical antipsychotics in children and adolescents in the United States. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(23):e3784.
26. Holstiege J, Schink T, Molokhia M, Mazzaglia G, Innocenti F, Oteri A, et al. Systemic antibiotic prescribing to paediatric outpatients in 5 European countries: a population-based cohort study. *BMC Pediatr*. 2014;5(14):174.
27. Skovlund E, Handal M, Selmer R, Brandlistuen RE, Skurtveit S. Language competence and communication skills in 3-year-old children after prenatal exposure to analgesic opioids. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2017;26(6):625–34.
28. Brandlistuen RE, Ystrom E, Hernandez-Diaz S, Skurtveit S, Selmer R, Handal M, et al. Association of prenatal exposure to benzodiazepines and child internalizing problems: a sibling-controlled cohort study. *PLoS One*. 2017;12(7):e0181042.
29. Rai D, Lee BK, Dalman C, Newschaffer C, Lewis G, Magnusson C. Antidepressants during pregnancy and autism in offspring: population based cohort study. *BMJ*. 2017;19(358):j2811.
30. Mao Y, Pedersen LH, Christensen J, Vestergaard M, Zhou W, Olsen J, et al. Prenatal exposure to antidepressants and risk of epilepsy in childhood. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2016;25(11):1320–30.
31. Würtz AM, Rytter D, Vestergaard CH, Christensen J, Vestergaard M, Bech BH. Prenatal exposure to antiepileptic drugs and use of primary healthcare during childhood: a population-based cohort study in Denmark. *BMJ Open*. 2017;7(1):e012836.
32. Würtz AML, Høstrup Vestergaard C, Rytter D, Sørensen MJ, Christensen J, Vestergaard M, et al. Prenatal exposure to antipsychotic medication and use of primary health care system in childhood: a population-based cohort study in Denmark. *Clin Epidemiol*. 2017;9:657–66.
33. ter Horst PGJ, Bos HJ, de Jong-van de Berg LTW, Wilffert B. In utero exposure to antidepressants and the use of drugs for pulmonary diseases in children. *Eur J Clin Pharmacol*. 2013;69(3):541–7.
34. Fraser A, Macdonald-Wallis C, Tilling K, Boyd A, Golding J, Davey Smith G, et al. Cohort profile: the Avon Longitudinal Study of Parents and Children: ALSPAC mothers cohort. *Int J Epidemiol*. 2013;42(1):97–110.
35. Richiardi L, Baussano I, Vizzini L, Douwes J, Pearce N, Merletti F, et al. Feasibility of recruiting a birth cohort through the internet: the experience of the NINFEA cohort. *Eur J Epidemiol*. 2007;22(12):831–7.
36. Poulain T, Baber R, Vogel M, Pietzner D, Kirsten T, Jurkutat A, et al. The LIFE Child study: a population-based perinatal and pediatric cohort in Germany. *Eur J Epidemiol*. 2017;32(2):145–58.
37. Meador KJ, Loring DW. Developmental effects of antiepileptic drugs and the need for improved regulations. *Neurology*. 2016;86(3):297–306.
38. Mezzacappa A, Lasica P-A, Gianfagna F, Cazas O, Hardy P, Falissard B, et al. Risk for autism spectrum disorders according to period of prenatal antidepressant exposure: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Pediatr*. 2017;171(6):555–63.
39. Haute Autorité de Santé. Trouble du spectre de l'autisme: signes d'alerte, repérage, diagnostic et évaluation chez l'enfant et l'adolescent. https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_468812/fr/recommandations-pour-la-pratique-professionnelle-du-diagnostic-de-l-autisme. Accessed 1 Mar 2018.

CHAPITRE 2

Exemples d'application : deux études d'effets à long terme suite à des expositions médicamenteuses prénatales conduites dans POMME

1. Étude 1 : Association entre l'exposition prénatale aux médicaments possédant des propriétés atropiniques et le recours aux médicaments des troubles digestifs pendant l'enfance

1.1. Contexte

La première étude réalisée dans le cadre de ce travail sur les conséquences à long terme de l'exposition médicamenteuse prénatale a porté sur le risque de survenue d'effets digestifs dans l'enfance suite à une exposition *in utero* à des médicaments atropiniques. Trois éléments majeurs ont orienté le choix de ce sujet. Premièrement, les effets digestifs induits par les médicaments atropiniques s'expliquent par la pharmacologie et sont donc biologiquement plausibles. Deuxièmement, l'exposition des femmes enceintes aux médicaments atropiniques est importante. En effet, il existe de nombreux médicaments, appartenant à des classes pharmacologiques variées, qui possèdent des propriétés atropiniques. Une étude réalisée dans EFEMERIS avait montré que 34% des femmes étaient exposées au moins une fois à un médicament possédant des propriétés atropiniques pendant la grossesse.⁴⁰ Et troisièmement, les troubles digestifs sont fréquents chez les enfants⁴¹ et facilement mesurables par la consommation par les enfants de médicaments indiqués dans les troubles digestifs. Ainsi, ces trois arguments assuraient la faisabilité de cette étude au sein de la cohorte POMME-2010 et était garants d'une puissance de l'étude suffisante.

❖ Le système cholinergique et les effets atropiniques

Les transmissions cholinergiques sont assurées par l'acétylcholine qui est un neuromédiateur du système nerveux central et du système nerveux périphérique.⁴² Au niveau périphérique, l'acétylcholine assure la transmission :

- Des voies motrices aboutissant aux muscles squelettiques (jonction neuro musculaire) ;
- Ganglionnaire des voies sympathiques et parasympathiques ;
- Post ganglionnaire des voies parasympathiques.

On distingue deux types de récepteurs de l'acétylcholine : les récepteurs nicotiniques et les récepteurs muscariniques. Il existe cinq sous-types de récepteurs muscariniques appelés M1, M2, M3, M4 et M5. Schématiquement, les récepteurs M4 et M5 sont couplés à la protéine G ; les récepteurs M1 et M3 sont couplés à la phospholipase C qui entraîne une élévation de l'inositol triphosphate (IP3), du diacylglycérol (DAG) et du calcium ; les récepteurs M2 sont couplés aux canaux potassiques dont ils favorisent l'ouverture et à l'adénylcyclase qu'ils inhibent. Les 5 sous types de récepteurs muscariniques sont présents dans le système nerveux central. En périphérie, M1 est retrouvé dans les ganglions sympathiques et parasympathiques, et M1, M2 et M3 sur les organes innervés par les voies parasympathiques. Les effets muscariniques sont appelés ainsi car ils ressemblent à ceux de la muscarine, substance extraite d'un champignon. Sur les muscles lisses, notamment intestinaux, les principaux récepteurs présents sont M2 et M3, dont la stimulation détermine une contraction. Les glandes sécrétrices sont principalement stimulées via des récepteurs M3. La sécrétion acide de l'estomac est activée par stimulation parasympathique faisant intervenir les récepteurs M1. Au niveau du tube digestif, les effets de l'acétylcholine sont donc une augmentation du tonus avec parfois une augmentation des contractions péristaltiques et une augmentation des sécrétions.

Les antagonistes des récepteurs muscariniques, auparavant appelés parasympatholytiques et actuellement atropiniques, inhibent les effets muscariniques de l'acétylcholine. Il existe de nombreux médicaments capables d'antagoniser de façon compétitive les récepteurs muscariniques de l'acétylcholine.⁴³ Cette propriété atropinique est exploitée en thérapeutique : c'est le cas des médicaments spasmolytiques urinaires et gastro-intestinaux, bronchodilatateurs, mydriatiques et antiparkinsoniens. Pour d'autres médicaments, cette propriété atropinique constitue une propriété latérale, sans rapport direct avec leur utilisation et quelquefois méconnue des cliniciens. Ces derniers médicaments appartiennent à des classes pharmaco thérapeutiques diverses (antidépresseurs imipraminiques, antihistaminiques H1, antiarythmiques, neuroleptiques, antiémétiques...). Le blocage des

récepteurs muscariniques peut entraîner des effets indésirables, notamment digestifs. Ainsi, à l'inverse de l'acétylcholine, les médicaments atropiniques provoquent une diminution des sécrétions digestives et du péristaltisme intestinal. Ces effets se traduisent par une constipation causant des douleurs abdominales, une atonie intestinale voire un fécalome ou exceptionnellement une occlusion intestinale. Les risques liés à la prise de médicaments atropiniques sont maintenant bien évalués chez la personne âgée,⁴⁴ dont notamment les risques liés à l'association de plusieurs de ces médicaments, ayant pour conséquence une augmentation de la « charge atropiniques »⁴⁵ (représentée par la somme des effets des médicaments bloquant les récepteurs muscariniques), qui expose à une addition des effets indésirables.

❖ **Mise en place du tube digestif pendant l'embryogenèse**

La mise en place *in utero* des structures et des fonctions de l'appareil digestif permet au nouveau-né d'absorber dès sa naissance les nutriments nécessaires à sa croissance. Le fœtus est capable de déglutir le liquide amniotique dès la 16^{ème} semaine de vie.^{46,47} L'eau et les électrolytes présents dans ce liquide sont absorbés par la muqueuse intestinale alors que les éléments cellulaires en suspension restent dans la lumière digestive avec le mucus sécrété par les glandes. Tous ces éléments constituent le méconium (première selle du nouveau-né) qui, dans les conditions normales, reste dans l'ampoule rectale et est émis dans les heures qui suivent la naissance. Le développement des structures et des fonctions de l'appareil digestif est pratiquement achevé au 6^{ème} mois de la vie intra-utérine.

- *Formation de l'intestin primitif*

Au cours de la 4^{ème} semaine du développement de l'embryon, la fermeture de la face ventrale (processus appelé « délimitation ») isole une portion intra-embryonnaire qui forme l'intestin primitif. L'intestin primitif est un tube entoblastique dont les extrémités sont initialement fermées. A l'extrémité céphalique, la membrane pharyngienne se résorbe (début de la 4^{ème} semaine) et la lumière digestive s'ouvre dans la cavité amniotique par l'intermédiaire de la bouche primitive. Au niveau de l'extrémité caudale, le rectum est fermé par la membrane anale qui se résorbe aux 8-9^{ème} semaines.

Au cours de la sixième semaine, une petite portion de l'intestin va former une anse dans le cœlome extra-embryonnaire et dans le segment proximal du cordon ombilical, produisant une hernie ombilicale physiologique.⁴⁸ Il s'agit d'un phénomène normal lié à l'importante croissance de l'intestin dans une cavité abdominale momentanément trop exigüe. Cette hernie

ombilicale physiologique subsiste jusqu'à la 9^{ème} semaine de grossesse. Pendant cette phase, l'anse ombilicale s'allonge et subit une rotation de plus de 270 degrés au niveau de l'ensemble de l'intestin grêle. Ce phénomène est appelé rotation intestinale.

- *Différenciation cellulaire*

La différenciation de la muqueuse intestinale s'effectue de l'extrémité proximale vers l'extrémité caudale. Initialement, les cellules entoblastiques se différencient et constituent un épithélium. Cet épithélium est ensuite soulevé par des expansions mésenchymateuses qui forment des villosités. Ces villosités se développent sur toute la longueur de l'intestin mais ne persistent que dans l'intestin grêle. Dès la 12^{ème} semaine, les entérocytes possèdent des propriétés d'absorption.

La paroi musculaire du tube digestif dérive des cellules mésoblastiques qui entourent le canal entoblastique. Les cellules mésoblastiques internes se différencient en myoblaste et ébauchent la couche circulaire interne de la musculature. Les cellules externes se différencient ensuite pour former la couche musculaire longitudinale externe.

L'innervation végétative de l'appareil digestif dérive des crêtes neurales, dont les cellules migrent dans le mésenchyme vers la 8^{ème} semaine, en direction caudale et colonisent l'ensemble du tube digestif à la 11^{ème} semaine. Les neuroblastes s'intercalent entre les deux couches de la musculature et forment le plexus myentérique qui contrôle le relâchement des fibres musculaires lisses du tube digestif. La paroi est rapidement capable de se contracter, des ondes péristaltiques sont décelables vers la 10^{ème} semaine.

❖ **Mise en place du système cholinergique au niveau du tube digestif chez le fœtus**

Chez le fœtus humain, les réponses muscariniques à l'acétylcholine ont pu être détectées au niveau du cœur dès la 4^{ème} semaine de gestation.^{49,50} Au niveau de l'appareil digestif, les données concernant la période d'apparition des récepteurs muscariniques à l'acétylcholine sont limitées. Des effets de contraction puis de relaxation lors de l'administration d'acétylcholine puis d'atropine ont pu être observés au niveau de l'intestin grêle et du colon à la 12^{ème} semaine de gestation.⁵¹ Les données de la littérature révèlent que le système cholinergique joue un rôle important dans le péristaltisme gastro-intestinal et le phénomène de déglutition du liquide amniotique. Par ces effets, le système cholinergique contribue à l'absorption de l'eau, des

électrolytes et des facteurs de croissance présents dans le liquide amniotique ainsi qu'à la formation du méconium et à sa migration vers le colon.⁵²

La maturation du système nerveux au niveau de l'intestin humain se produit à partir de la 8^{ème} semaine de gestation dans une direction proximale-distale. Comme la maturation progresse, l'activité péristaltique apparaît dans des parties progressivement plus distales du tractus gastro-intestinal. Par conséquent, la motilité gastro-intestinale augmente avec l'âge gestationnel.⁵³

Chez l'animal, et notamment chez les fœtus de lapins et de rats proches du terme, l'administration d'agonistes ou d'antagonistes cholinergiques permet de moduler la mobilité gastro-intestinale fœtale ainsi que l'absorption de liquide amniotique.^{53,54} Au niveau de l'estomac, l'administration d'atropine chez le fœtus de lapin proche du terme réduit la vidange gastrique.

Dans l'espèce humaine, la régulation des phénomènes de contraction du colon à la naissance est également appuyée par l'observation de retards à l'émission du méconium chez les enfants atteints de la maladie de Hirschsprung. Cette maladie est caractérisée par une anomalie de développement du système nerveux entérique au niveau de l'intestin terminal, conduisant à une défaillance du système cholinergique dans la partie inférieure du tube digestif.⁵⁵ Lors d'expositions *in utero*, de nombreux cas de retard à l'émission du méconium en lien avec un blocage du système cholinergique en fin de grossesse ont été rapportés.⁵⁶

❖ Problématique de l'étude

Les effets digestifs chez les nouveau-nés exposés en fin de gestation à des médicaments possédant des propriétés atropiniques sont connus et attendus. En revanche, les effets digestifs à long terme chez les enfants exposés *in utero* à des médicaments atropiniques n'ont encore jamais été étudiés. On sait désormais que l'environnement auquel est exposé le fœtus influence son développement. Par exemple, les travaux de Nijenhuis *et al.* ont permis de démontrer que l'exposition *in utero* aux inhibiteurs de la recapture de la sérotonine avait un impact sur le développement du système nerveux entérique.^{57,58} Il est donc possible que l'exposition, pendant la vie intra-utérine, à des médicaments agissant sur le système cholinergique ait un impact sur le fœtus, et plus particulièrement sur le fonctionnement du système digestif. La problématique de cette étude était donc : l'exposition *in utero* à des médicaments atropiniques est-elle responsable d'effets indésirables digestifs pendant la petite enfance ? Dans la mesure où les réponses muscariniques à l'acétylcholine peuvent être détectées dès la 4^{ème} semaine de grossesse, nous avons choisi d'étudier l'effet de l'exposition aux médicaments possédant des

propriétés atropiniques pendant toute la durée de la grossesse. Le schéma de cette étude était de type cohorte.

1.2. Plus de recours aux médicaments des troubles digestifs chez les enfants exposés *in utero* à des médicaments atropiniques (Résumé de la publication n°3)

Les troubles digestifs sont fréquents chez les enfants et leur étiologie n'est pas toujours connue. L'exposition médicamenteuse de l'embryon ou du fœtus pendant la phase de mise en place et de développement du système digestif pourrait contribuer au risque de survenue de troubles digestifs pendant l'enfance. Le fonctionnement du système digestif (péristaltisme, sécrétions) étant contrôlé par le système cholinergique, l'exposition prénatale à des médicaments agissant comme antagonistes des récepteurs muscariniques de l'acétylcholine, c'est-à-dire atropiniques, pourrait participer à l'augmentation des troubles digestifs chez l'enfant.

L'objectif principal était d'étudier l'association entre l'exposition prénatale à des médicaments possédant des propriétés atropiniques et le recours aux médicaments des troubles digestifs chez l'enfant entre 0 et 3 ans. L'objectif secondaire consistait à étudier l'effet de l'intensité de l'exposition (charge atropinique) sur la survenue d'épisodes digestifs dans l'enfance.

L'étude a été réalisée sur les enfants de la cohorte POMME (PrescriptiOn Médicaments Mères Enfants) (N=8372). Un score atropinique (0=nul, 1=faible, 3=fort) a été attribué à tous les médicaments. La charge atropinique prénatale a été calculée comme la somme des scores atropiniques des médicaments prescrits. Une régression de Poisson a été utilisée pour comparer le nombre de troubles digestifs entre les enfants exposés *in utero* aux atropiniques et les non exposés.

Plus de 30% (N=2652) des enfants ont été exposés *in utero* à des médicaments atropiniques. Les enfants exposés avaient reçu significativement plus de prescriptions de médicaments contre les troubles digestifs entre 0 et 3 ans que les non exposés ($RR_a = 1,11 [1,06 ; 1,16]$). La force de l'association augmentait avec la charge atropinique prénatale.

1.3. Publication n°3

ORIGINAL
ARTICLE

Higher intake of medications for digestive disorders in children prenatally exposed to drugs with atropinic properties

Justine Benevent^{a,b,c,*} , Caroline Hurault-Delarue^b, Mélanie Araujo^b, François Montastruc^{a,b,c,d} , Jean-Louis Montastruc^{a,b,c,d} , Isabelle Lacroix^b, Christine Damase-Michel^{a,b,c}

^aLaboratoire de Pharmacologie Médicale et Clinique, Faculté de Médecine de Toulouse, 37 allées Jules Guesde, 31000 Toulouse, France

^bService de Pharmacologie Médicale et Clinique, Centre Midi-Pyrénées de Pharmacovigilance, Pharmacopidémologie et d'Informations sur le Médicament, Pharmacopôle, Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse, 37 allées Jules Guesde, 31000 Toulouse, France

^cFaculté de Médecine de Toulouse, INSERM UMR 1027, 37 allées Jules Guesde, 31000 Toulouse, France

^dCIC 1436, Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse, CHU Purpan – Hôpital Pierre Paul Riquet, Place du Dr Baylac, TSA40031 31059 Toulouse Cedex 9, France

Keywords

atropinic drug,
digestive disorder,
drug safety,
pharmacopidemiology,
prenatal exposure

Received 16 April 2018;
revised 8 October 2018;
accepted 22 October 2018

*Correspondence and reprints:
justine.benevent@univ-tlse3.fr

Funding information

This work has been supported
by a grant from the Aquitaine
Regional Health Agency.

ABSTRACT

Childhood digestive disorders are a common occurrence and are sometimes unexplained. Maternal medication during the development of the foetus' digestive system may contribute to the increase in childhood digestive disorders, especially with drugs acting on the cholinergic system. This study investigated the association between prenatal exposure to drugs with atropinic properties and the use of digestive disorder medications in childhood (0–3 years). Children from POMME (*PrescriptiOn Médicaments Mères Enfants*), a French database of reimbursed drugs for pregnant women and their children, were included ($N = 8\,372$). Each drug prescribed during antenatal life was assigned an atropinic score (0 = null, 1 = low, 3 = strong). The prenatal atropinic burden was calculated as the sum of atropinic scores of drugs prescribed. More than 30% ($N = 2\,652$) of the children were prenatally exposed to atropinic drugs. They used significantly more digestive disorder medications than unexposed children ($RRa = 1.11 [1.06; 1.16]$). The strength of the association increased with the prenatal atropinic burden. Our results suggest long-term digestive effects after prenatal exposure to atropinic drugs.

INTRODUCTION

Childhood digestive disorders are a common occurrence and a cause for concern as they affect the quality of life of both children and their families. They represent a significant reason for outpatient healthcare use [1–3]. The main known causes of childhood gastrointestinal disorders are infections, inflammatory bowel diseases, genetic susceptibilities and psychological and socio-environmental factors [4]. In most cases, the

combination of several of these factors is responsible for childhood digestive disorders. However, other mechanisms remain unexplained.

Some authors have already suggested that antenatal drug exposure may affect a child's digestive functions. Nijenhuis et al. [5] reported that children exposed *in utero* to selective serotonin re-uptake inhibitors and tricyclic antidepressants were more likely to receive laxatives between 0 and 5 years. This could be explained by an effect of antidepressants on the development of

the enteric nervous system. Other drugs may also disturb the development of the foetus' digestive system, resulting in gastrointestinal disorders in childhood, and, in particular, drugs acting on the cholinergic system. Indeed, muscarinic agonists and antagonists play an important role in gastrointestinal function; digestive acetylcholine muscarinic receptor activation leads to smooth muscle contraction and exocrine secretion.

Long-term digestive effects after *in utero* exposure to drugs acting on the cholinergic system may be all the more likely, given that [1] the majority of drugs with atropinic properties cross the placenta, and [2] the cholinergic system appears early during antenatal life; muscarinic responses to acetylcholine have been detected in the heart from the 4th week postconception [6–9].

Many drugs, from various pharmacological classes, are competitive antagonists of cholinergic muscarinic receptors [10]. This antagonist effect is called atropinic property and is sometimes used to treat afflictions such as asthma, allergies and urinary incontinence. Nevertheless, this is mostly a side property that can cause digestive adverse effects through a decrease in both peristalsis and secretions, which can lead to constipation, abdominal pain or even intestinal atony and bowel obstruction. Digestive disorders in fetuses and newborns have already been widely described in both animals and humans [11–16]. Exposure to several atropinic drugs may increase the atropinic burden and the intensity of atropinic side effects [17].

Thus, it may be possible that exposure to drugs with atropinic properties during the development of the cholinergic system contributes to the future onset of digestive disorders. This hypothesis has never been studied before.

The purpose of this study was to assess the risk of using digestive medications in early childhood (0–3 years old) associated with *in utero* exposure to atropinic drugs. The secondary analyses aimed at investigating the association between *in utero* exposure to atropinic drugs and [1] each type of digestive disorder (constipation, diarrhoea, vomiting or gastroesophageal reflux disease and gastrointestinal pain) and [2] the prenatal period of exposure to atropinic drugs.

MATERIALS AND METHODS

Study design

This observational cohort study compared the intake of digestive disorder medications between two groups of

children: one group prenatally exposed to atropinic drugs, and one unexposed group.

Data source

The cohort known as POMME (*PrescriptiOn Médica-ments Mères Enfants*¹) was used to carry out this study [18]. POMME is a French cohort, implemented in 2011 to evaluate the long-term effects of *in utero* exposure to drugs.

Children recorded in POMME were born between the 1st of July 2010 and the 30th of June 2011, to women covered by the French Health Insurance System in Haute-Garonne (south-west France). POMME provides anonymous medical data about mothers and children provided by the Mother and Child Protection Centre (Protection Maternelle et Infantile; PMI), which records data from children's certificates filled out during the compulsory medical examinations at birth, 9 and 24 months (according to French law). The examinations are performed by a general practitioner or a paediatrician, using the standardized questionnaire forming the certificates. All children are subject to these three medical examinations and certificates have to be returned under confidential cover to the Mother and Child Protection Centre by the physician who has drawn up the certificate. POMME also yearly collects anonymous data from CPAM (the French Public Health Insurance System) about prescribed and reimbursed drugs and medical care administered to children. Thus, POMME holds information about drugs reimbursed to children during prenatal life (from conception) and throughout their infancy.

Participants

The population consisted of children all having reached 3 years of age and included in POMME. Children who died before 3 years of age and those with a digestive birth defect were excluded for the comparative analysis.

Exposure status

Exposure was defined as the dispensation of at least one atropinic drug to the mother during pregnancy (prenatal exposure).

Firstly, a list of drugs with atropinic properties, drawn up by Beau et al. [19], was used to determine the children's exposure status. This list included atropinic drugs and assigned them an atropinic score based

¹Drug prescriptions delivered to mothers and children.

on the lists of Duran [20], Laroche [21] and the ANSM (*Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé*²)[22].

Duran's anticholinergic drugs scale was built using a consensus of seven previously validated scales [23–29]. Among these scales, the 'anticholinergic drug scale' [23] and the 'anticholinergic risk scale' [29] are frequently mentioned in the literature. Both were built from the clinical rate acetylcholine score, which has been assigned to anticholinergic drugs, by a panel of experts, according to their clinical experience and the knowledge of medications pharmacodynamics properties. The Duran's anticholinergic drugs scale is particularly suitable for the elderly because it considers central adverse effects and, hence, the drug transport across the blood-brain barrier [30]. As drugs properties needed to cross the blood-brain barrier (small size, lipophilicity) and the placenta are generally the same (except for drugs that have dedicated transport system), the Duran's scale appears also suitable to study anticholinergic drugs during pregnancy [31].

The list drawn up by Beau et al. also includes atropinic drugs based on the lists of Laroche [21] and the ANSM (*Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé*²)[22], because those lists contain medications used in current practice in France, which is adapted for the present study.

Secondly, as all drugs do not have the same ability to block acetylcholin muscarinic receptors, an atropinic score can be assigned to each drug. For example, the Duran's scale classifies drugs as 'low' or 'strong' atropinic drugs. For this study (as is the case in other studies [30,32]), a score equal to 0 was assigned to drugs with no atropinic property, equal to 1 to drugs with low atropinic properties and equal to 3 to drugs with strong atropinic properties. As drugs included in Laroche's and the ANSM's lists are not classified according to their atropinic properties, an atropinic score has been assigned to them for the present study, based on their affinity for muscarinic receptors and on the intensity of anticholinergic effects they cause[33].

Thirdly, atropinic burden during pregnancy was calculated by adding the atropinic scores of the drugs to which the children were prenatally exposed.

And finally, children were classified into four groups according to their atropinic burden exposure during antenatal life: 0 (unexposed children), [1–3], [3–9] and ≥ 9 .

Periods of prenatal exposure to atropinic drugs

It is important to take into account the period(s) of exposure to know which embryological structures could be affected during the period of presence of the drug in the mother's body. Thus, we performed an analysis to determine the influence of drug prenatal exposure period on the numbers of episodes of digestive disorder medications use.

We identified two groups of children according to their period of prenatal exposure: those exposed during the first trimester and those exposed during the second and/or third trimester (group sizes of children exposed only during the second or third trimester were too small).

Outcomes

The main outcome studied was the number of periods of digestive disorder drug use in early childhood (0–3 years). ATC (Anatomical Therapeutic Chemical) classification was used to select digestive disorder medications: drugs for acid-related disorders (A02), drugs for functional gastrointestinal disorders (A03), antiemetics and antinauseants (A04), laxatives (A06) and antidiarrhoeal and intestinal anti-inflammatory/anti-infective agents (A07, except class A07A: intestinal anti-infectives). Oral rehydration salt formulas were also included in the list of antidiarrhoeal medications. Subsequently, all digestive medications were classified into four categories: drugs for constipation (ATC A06), diarrhoea (ATC A07), vomiting or gastroesophageal reflux disease (ATC A02 and A04) and gastrointestinal pain (ATC A03).

Potential confounding variables

Potential confounding factors likely to be associated with digestive drug use in childhood were identified in the cohort. Regarding the mother, characteristics such as age at delivery, parity and work situation were considered, as well as the presence of pathologies during pregnancy (diabetes, hypertension, pre-eclampsia and preterm labour). We also considered the number of different drugs dispensed to the mother during pregnancy, multiple pregnancy and smoking during pregnancy. Finally, the confounding factors considered for children were gender, prematurity (pregnancy duration strictly inferior to 245 days), an APGAR score lower than 7 at 1 and 5 min, pathologies during the first week of life, breastfeeding status, diagnosis of major congenital anomalies, eczema and metabolic diseases.

²National agency for drug safety.

Among these factors, confounders were identified using univariate analysis. The variables significant at 20% were introduced into the multivariate model.

Statistical analysis

Continuous variables were defined as means ($\pm$ standard deviation) while qualitative variables were defined as absolute number and percentages. The first step was to describe prenatal exposure to atropinic drugs. Then, multinomial logistic regressions were used to compare maternal and child characteristics according to the exposure status (atropinic burden = 0, [1–3], [3–9], ≥ 9).

The association between the *in utero* atropinic burden and the number of periods of digestive disorder drug use was evaluated using a Poisson model, incorporating corrections for overdispersion [34,35].

Analyses were performed using SAS[®] 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA). A value of $P < 0.05$ was considered statistically significant.

Ethics committee approval

The study was approved by the French Data Protection Agency (CNIL, DR-2013-060).

RESULTS

The 8 372 children of the POMME cohort were included in this study. Among them, 2 652 (31.7%) were prenatally exposed to atropinic drugs. Seventeen children met the exclusion criteria (death before 3 years of age and digestive birth defect). The number of deaths before 3 years and of digestive birth defects was not statistically different between exposed and unexposed children ($P = 0.083$ and $P = 0.860$, respectively) (Figure 1).

Population description

Considering the entire population studied, the average prenatal atropinic burden was 0.9 (± 2.3) and the average prenatal atropinic burden *per prescription* was 0.1 (± 0.4 ; max = 9). Among children prenatally exposed to atropinic drugs, the average atropinic burden was 2.9 (± 3.3 ; max = 54). Around 40% of exposed children received at least one drug with strong atropinic properties (score = 3). The distribution of children according to the prenatal exposure status was 16.6% ($N = 1\,386$) in the group of atropinic burden [1–3], 13.8% ($N = 1\,152$) in the group of atropinic burden [3–9] and 1.4% ($N = 114$) in the group of atropinic burden ≥ 9 .

Children were mostly exposed to atropinic drugs during early pregnancy. More than 21% ($N = 1\,815$) received at least one atropinic drug during the first trimester of pregnancy, 10.3% ($N = 860$) during the second, and 8.0% ($N = 673$) during the third.

The most commonly prescribed drugs with atropinic properties belonged to ATC class A (alimentary tract and metabolism). Almost 70% of all exposed children received *in utero* at least one class A atropinic drug. Within this category, prokinetic drugs such as domperidone were the most commonly prescribed. In second place, we found atropinic drugs belonging to ATC class R (respiratory system), which were used by one quarter of the exposed women. These were mainly antihistaminic drugs. Table I presents the percentage of children prenatally exposed at least to one atropinic drug by ATC class.

The most commonly prescribed drugs with strong atropinic properties (score = 3) were metopimazine (8.6%), oxememazine (2.1%) and mequitazine (1.0%). Regarding the drugs with few atropinic properties, domperidone (13.2%), cetirizine (3.7%) and codeine (2.9%) were the most commonly prescribed. The 10 most prescribed atropinic drugs during antenatal life and according to the pregnancy trimesters are presented in Table II.

Among prenatally exposed children, 62.3% ($N = 1\,652$) have been only once exposed to atropinic drugs during prenatal life. They were mostly exposed to drugs with low atropinic properties (score = 1) ($N = 1\,075$), and exposure decreased over time (59.3% ($N = 980$) during the first trimester of pregnancy, 23.1% ($N = 381$) during the second, and 17.6% ($N = 291$) during the third.

Women's characteristics according to child atropinic exposure status are reported in Table III. Women whose children were prenatally exposed to atropinic drugs were more likely to be older, to have more children, to be unemployed, to receive more different active substances during pregnancy and to breastfeed their children compared to women whose children were unexposed. Atropinic burden was also associated with short gestational age (Table III).

More than 90% of the children received digestive disorder medications between 0 and 3 years old. These were mainly used to treat diarrhoea (80.4% of the children exposed) and vomiting or gastroesophageal reflux disease (76.1%). Approximately one-third (35.7%) of the children used drugs for gastrointestinal pain, and 16.7% used medications for constipation.

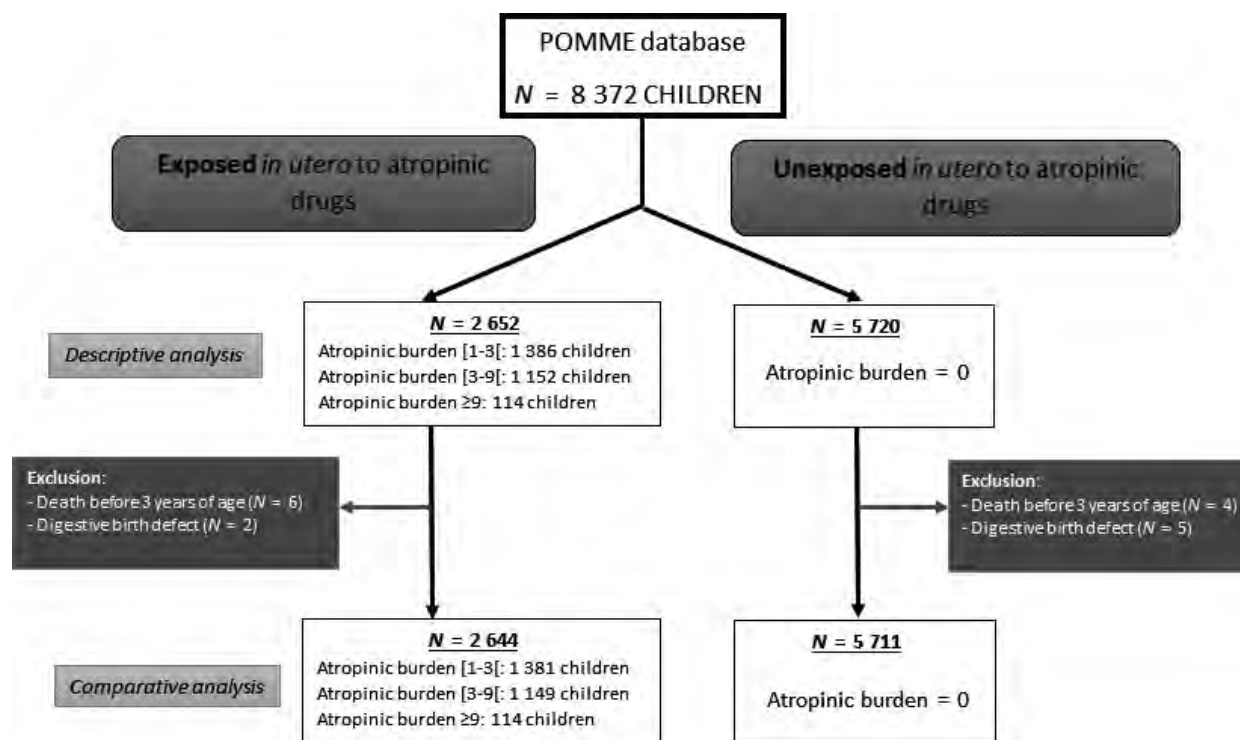


Figure 1 Flowchart describing the study population selection.

Atropinic exposure status and digestive disorder medications

The numbers of episodes of use of digestive disorder medications according to atropinic exposure status are presented in Table IV. The number of digestive disorder episodes was statistically different between exposed and unexposed children ($P < 0.0001$). Exposed children had on average one more period of digestive medication intake (5.0 vs. 4.0) between 0 and 3 years old. Among the exposed group, the number of digestive disorders statistically differed according to atropinic burden *in utero* ($P < 0.0001$). This difference was observed in each category of digestive disorder.

In utero exposure to atropinic drugs was associated with an increase in the risk of treated digestive disorder occurrences (relative risk 1.11; 95% CI 1.06–1.16) between 0 and 3 years old.

Table V provides crude and adjusted relative risks for associations between *in utero* atropinic exposure intensity and digestive medication intake in early childhood. The risk of digestive drug use in infants increased with the atropinic burden *in utero* ($P < 0.05$).

Atropinic exposure and different types of digestive disorders

Crude and adjusted relative risks for associations between *in utero* exposure to atropinic drugs and each type of digestive disorder are presented in Table VI. Drugs for constipation and gastrointestinal pain occurrences were not statistically different between exposed and unexposed children. *In utero* exposure to atropinic drugs was significantly associated with an increase in diarrhoea medication intake in breastfed children. The association was not significant in nonbreastfed children. An adjusted analysis also showed an association between *in utero* exposure to atropinic drugs and vomiting or gastroesophageal reflux disease (Table VI).

Atropinic exposure period and digestive disorder medications

The numbers of episodes of use of digestive disorder medications according to the period of prenatal exposure to atropinic drugs are presented in Table VII. Children exposed to atropinic drugs at least during the second or third trimester had significantly more period of digestive medication intake than unexposed children.

Table I Percentage of children prenatally exposed at least to one atropinic drug by ATC class.

ATC class	Percentage of children prenatally exposed (N = 2 652)
A: alimentary tract and metabolism	1 855 (69.9%)
Drugs for functional gastrointestinal disorders	1 104
Anti-emetics and antinauseants	723
Antidiarrhoeals, intestinal anti-inflammatory/anti-infective agents	180
Drugs for acid-related disorders	117
R: respiratory system	668 (25.2%)
Antihistamines for systemic use	599
Cough and cold preparations	57
Nasal preparations	20
Drugs for obstructive airway diseases	9
N: nervous system	544 (20.5%)
Analgesics	348
Psycholeptics	141
Psychoanaleptics	77
Antiepileptics	18
Other nervous system drugs	6
Anti-Parkinson drugs	3
M: musculo-skeletal system	15 (0.6%)
Muscle relaxants	13
Antigout preparations	2
G: genito-urinary system and sex hormones	9 (0.3%)
Other gynaecologicals	5
Urologicals	4
P: antiparasitic products, insecticides and repellents	1 (0%)
Antiprotozoals	1

Prenatal exposure to atropinic drugs only during the first trimester was also associated with a higher intake of digestive medication.

In addition, we have represented below the evolution over time of digestive medication intake in children according to their atropinic exposure status (*Figure 2*). The difference between exposed and unexposed children is maximal after birth and then gradually decreases.

DISCUSSION

More than 30% of the children were prenatally exposed to atropinic drugs. They had a significantly higher intake of medications for digestive disorders (5.0 vs. 4.0) between 0 and 3 years old than unexposed children. The strength of the association increased with the prenatal atropinic burden. To our knowledge, this is the first study to document that *in utero* exposure to drugs with atropinic properties is associated with a higher prescription of drugs that reflect digestive disorders.

The cholinergic system plays an important role in gastrointestinal function, and atropinic drug administration often induces digestive side effects such as constipation. This is widely described in the elderly [36].

Our results showed that exposure to atropinic drugs during pregnancy, even in early pregnancy, might also cause digestive effects, which increase with the atropinic burden. The impact of the use of several drugs exhibiting the same pharmacodynamical effect has already been studied with other drugs. For example, Matok et al. [37] showed an increased risk of

Table II List of the 10 most prescribed atropinic drugs.

Atropinic drugs	Atropinic score	Number of children prenatally exposed	Percentage (N = 8 372)	Number (and percentages) of children exposed according to the pregnancy trimesters		
				1st trimester	2nd trimester	3rd trimester
Domperidone	1	1 104	13.2	862 (21.6%)	199 (5.0%)	133 (3.3%)
Metopimazine	3	723	8.6	515 (12.9%)	169 (4.2%)	90 (2.3%)
Cetirizine	1	309	3.7	131 (3.3%)	150 (3.8%)	107 (2.7%)
Codeine	1	245	2.9	116 (2.9%)	86 (2.2%)	61 (1.5%)
Loperamide	1	180	2.2	106 (2.7%)	44 (1.1%)	36 (0.9%)
Oxomemazine	3	174	2.1	89 (2.2%)	48 (1.2%)	47 (1.2%)
Dextropropoxyphene	1	105	1.3	54 (1.4%)	40 (1.0%)	18 (0.5%)
Ranitidine	1	104	1.2	19 (0.5%)	39 (1.0%)	60 (1.5)
Mequitazine	3	85	1.0	26 (0.7%)	40 (1.0%)	27 (0.7)
Hydroxyzine	3	75	0.9	24 (0.6%)	23 (0.6%)	38 (1.0%)

Table III Characteristics of women and children according to atropinic exposure status.

Characteristics	Unexposed (AB = 0) N = 5 720	Exposed (AB > 0) N = 2 652	P ¹	Exposed (AB [1–3]) N = 1 386	Exposed (AB [3–9]) N = 1 152	Exposed (AB ≥9)) N = 114	P ²
Number (%) or mean ± standard deviation							
Maternal age (years)							
<25	639 (11.2)	309 (11.6)	0.125	145 (10.5)	156 (13.5)	8 (7.0)	0.002
[25–30]	1 748 (30.6)	827 (31.2)		447 (32.2)	350 (30.4)	30 (26.3)	
[30–35]	2 147 (37.5)	927 (35.0)		474 (34.2)	416 (36.1)	37 (32.4)	
≥35	1 186 (20.7)	589 (22.2)		320 (23.1)	230 (20.0)	39 (34.2)	
Parity							
1.6 ± 0.8		1.7 ± 0.9	0.005	1.7 ± 0.9	1.7 ± 0.9	1.9 ± 1.0	0.020
Unemployed	598 (10.4)	330 (12.4)	0.006	169 (14.5)	140 (14.6)	21 (21.9)	0.005
Gestational age (weeks of amenorrhoea)	37.6 ± 1.7	37.5 ± 1.7	0.006	37.5 ± 1.7	37.4 ± 1.8	37.3 ± 1.8	0.036
Multiple pregnancy	192 (3.3)	94 (3.5)	0.660	44 (3.2)	46 (4.0)	4 (3.5)	0.665
Maternal diseases							
Pre-eclampsia	34 (0.6)	15 (0.6)	0.413	4 (0.3)	10 (0.9)	1 (0.9)	0.198
Hypertension	77 (1.3)	43 (1.6)	0.270	17 (1.3)	23 (2.1)	3 (2.8)	0.185
Diabetes during pregnancy	207 (3.6)	104 (3.9)	0.350	50 (3.9)	42 (3.9)	12 (11.2)	0.011
Smoking during pregnancy	325 (5.7)	161 (6.1)	0.347	78 (6.1)	70 (6.5)	13 (12.1)	0.084
Number of different active substances prescribed							
<5	1 683 (29.4)	226 (8.5)	<.0001	139 (10.0)	82 (7.1)	5 (4.4)	<.0001
[5–8]	1 383 (24.2)	443 (16.7)		259 (18.7)	178 (15.5)	6 (5.3)	
[8–12]	1 478 (25.8)	737 (27.8)		410 (29.6)	308 (26.7)	20 (17.5)	
≥12	1 176 (20.6)	1 245 (47.0)		578 (41.7)	584 (50.7)	83 (72.8)	
Male sex	2 896 (50.6)	1 376 (51.9)	0.285	748 (54.0)	566 (49.1)	62 (54.4)	0.062
Preterm birth (<37 SA)	342 (6.0)	177 (6.7)	0.220	84 (6.1)	81 (7.0)	12 (10.5)	0.135
Neonatal pathology	383 (6.7)	196 (7.4)	0.237	103 (8.0)	80 (7.4)	13 (12.1)	0.225
Breastfeeding	3 905 (68.3)	1 700 (64.1)	<.0001	900 (69.7)	732 (67.8)	68 (64.8)	0.0002
Major congenital anomaly	123 (2.1)	78 (2.9)	0.028	43 (3.1)	30 (2.6)	5 (4.4)	0.069
APGAR at 1 min ≤ 7	247 (4.3)	131 (4.9)	0.444	71 (6.1)	50 (5.2)	10 (11.4)	0.069
APGAR at 5 min ≤ 7	49 (0.8)	28 (1.0)	0.387	12 (1.0)	13 (1.2)	3 (3.0)	0.186

AB, atropinic burden.

P¹: P value for the comparisons of the exposed and unexposed groups.

P²: P value for the comparisons of the different atropinic burden groups.

Table IV Number of periods of digestive drug use according to atropinic exposure status.

	Unexposed (AB = 0) N = 5 711	Exposed (AB > 0) N = 2 644	P ¹	Exposed (AB [1–3]) N = 1 381	Exposed (AB [3–9]) N = 1 149	Exposed (AB [≥9]) N = 114	P ²
Number of periods of digestive drug use	4.0 ± 3.8	5.0 ± 4.2	<0.0001	4.9 ± 4.0	5.1 ± 4.3	6.1 ± 4.8	<0.0001
Drugs for constipation	0.3 ± 1.0	0.4 ± 1.2	<0.0001	0.4 ± 1.0	0.4 ± 1.3	0.5 ± 1.3	<0.0001
Drugs for diarrhoea	2.0 ± 1.8	2.5 ± 2.1	<0.0001	2.5 ± 2.1	2.5 ± 2.1	2.8 ± 2.2	<0.0001
Drugs for vomiting or gastroesophageal reflux disease	2.2 ± 2.7	2.8 ± 3.1	<0.0001	2.7 ± 3.0	2.9 ± 3.2	3.2 ± 3.4	<0.0001
Drugs for gastrointestinal pain	0.5 ± 1.1	0.7 ± 1.2	<0.0001	0.7 ± 1.1	0.7 ± 1.2	1.1 ± 1.9	<0.0001

AB, atropinic burden.

P¹: P value for the comparisons of the exposed and unexposed groups.P²: P value for the comparisons of the different atropinic burden groups.

congenital malformations associated with prenatal exposure to different folic acid antagonists.

Delayed effects following foetal exposure to drugs or substances have already been identified. For example, some studies showed that foetal exposure to antiepileptic drugs was associated with neurodevelopment disorders [38–42]. *In utero* exposure to diethylstilbestrol has also been associated with an increased risk of cancer [43,44]. Finally, Cantaloube et al. [45] reported that intrauterine exposure to potentially immunosuppressive drugs could be associated with an increased susceptibility to infections in early childhood. Other long-term effects after *in utero* exposure to atropinic drugs have already been studied; Beau et al. looked into the consequences of antenatal exposure to atropinic drugs on child development and showed that atropinic drugs during pregnancy were associated with fewer cognitive acquisitions at 24 months [19]. Childhood digestive disorders after *in utero* drug exposure have also been identified with other drugs than atropinics, including selective serotonin antidepressants [5].

The observed digestive effects after exposure to atropinic drugs during antenatal life are biologically plausible. It is known that long-term exposure to antagonists may induce receptor upregulation [46–48]. This has been observed after chronic treatment with muscarinic antagonists, and the increase in receptor numbers was generally accompanied with augmented muscarinic acetylcholine receptor responsiveness [49]. A possible explanation for our results is that a muscarinic receptor blockade during the implementation of the foetal cholinergic system might increase the number and/or the sensitivity of the cholinergic receptors, leading to long-term digestive effects. This is supported by the fact that we found an association between *in utero* exposure to atropinic drugs with the prescription of drugs for diarrhoea or vomiting or gastroesophageal reflux disease and not with constipation; whereas atropinic drugs are known to cause constipation due to their pharmacological action. We found that children exposed to atropinic drugs at least during the second or third trimester had significantly more period of digestive medication intake than unexposed children. Prenatal exposure to atropinic drugs only during the first trimester was also associated with a higher intake of digestive medication. This appears to be consistent with data about the chronology of cholinergic system implementation in the foetus (from the 4th week postconception). Furthermore, we observed an effect on digestive disorders

Table V Crude and adjusted relative risks (95% CI) for the associations between *in utero* exposure to atropinic drugs and the use of drugs for digestive disorders.

			Univariate analysis		Multivariate analysis	
			RR [CI] _{95%}	P	RR _a [CI] _{95%}	P
In utero exposure to atropinic drugs	No exposure	5 711	1	<0.0001	1	<0.0001
	Exposure	2 644	1.27 [1.22; 1.32]		1.11 [1.06; 1.16] ^b	
Atropinic burden in utero	0	5 711	1	<0.0001	1	0.0003
	[1–3]	1 381	1.22 [1.16; 1.29]		1.10 [1.03; 1.17] ^c	
	[3–9]	1 149	1.29 [1.22; 1.36]		1.11 [1.05; 1.19] ^c	
	≥9	114	1.54 [1.34; 1.77]		1.22 [1.02; 1.45] ^c	

^aChildren with missing values for variables taken into account in the adjustment were excluded.

^bAdjusted for parity, number of drugs dispensed to the mother during pregnancy, gender of the child, breastfeeding, major congenital anomalies and metabolic diseases.

^cAdjusted for parity, number of drugs dispensed to the mother during pregnancy, gender of the child, breastfeeding and major congenital anomalies.

Table VI Crude and adjusted relative risks (95% CI) for the associations between *in utero* exposure to atropinic drugs and each type of digestive disorder medication.

		Univariate analysis		Multivariate analysis	
		RR [CI] _{95%}	P	RR ^b [CI] _{95%}	P
<i>In utero</i> exposure to atropinic drugs					
Drugs for constipation	No exposure	5 711	1	1	0.400
	Exposure	2 644	1.32 [1.15; 1.52]	1.08 [0.9; 1.29] ^b	
Drugs for diarrhoea					
Breastfed children	No exposure	3 901	1	1	<.0001
	Exposure	1 697	1.29 [1.23; 1.36]	1.17 [1.11; 1.25] ^c	
Nonbreastfed children	No exposure	1 419	1	1	0.286
	Exposure	772	1.17 [1.08; 1.26]	1.05 [0.96; 1.13] ^d	
Drugs for vomiting or gastroesophageal reflux disease					
No exposure	5 711	1	<.0001	1	0.0002
	Exposure	2 644	1.27 [1.2; 1.33]	1.13 [1.06; 1.20] ^e	
Drugs for gastrointestinal pain					
No exposure	5 711	1	<.0001	1	0.070
	Exposure	2 644	1.30 [1.19; 1.41]	1.09 [0.99; 1.20] ^f	

^aChildren with missing values for variables taken into account in the adjustment were excluded.

^bAdjusted for maternal age at birth, parity, number of drugs dispensed to the mother during pregnancy, gender of the child, breastfeeding and major congenital anomalies.

^cAdjusted for maternal age at birth, parity, unemployed mother, number of drugs dispensed to the mother during pregnancy and multiple pregnancy.

^dAdjusted for parity and number of drugs dispensed to the mother during pregnancy.

^eAdjusted for parity, hospitalisation for preterm labour, number of drugs dispensed to the mother during pregnancy, multiple pregnancy, gender of the child, breastfeeding, major congenital anomalies and metabolic diseases.

^fAdjusted for maternal age at birth, parity and number.

that lasted for several years, but that tends to decrease over time.

Several limitations of this study should be noted. Firstly, our study suffers from methodological insufficiencies inherent in any pharmacoepidemiological study.

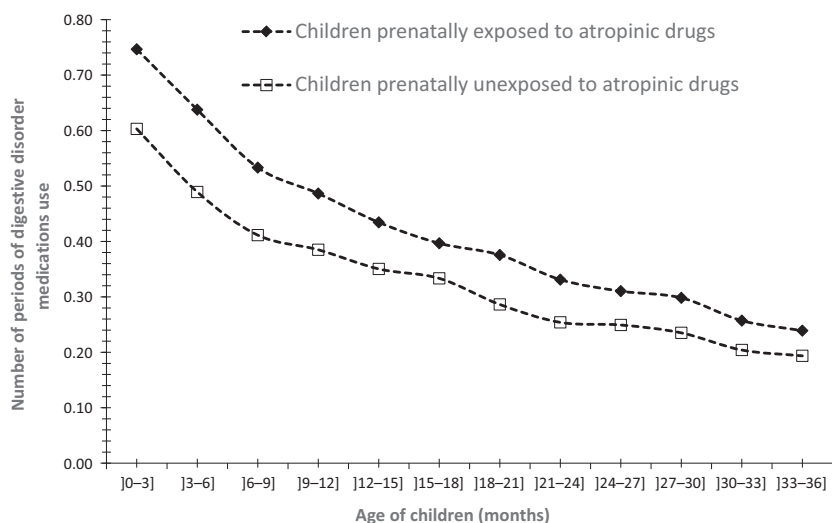
The POMME cohort only provides data on drugs that were prescribed, delivered and reimbursed for out-care patients. We cannot know whether the drugs dispensed were effectively consumed by the mother and/or her child. Information on the use of over-the-counter drugs

Table VII Crude and adjusted relative risks (95% CI) for the associations between the period of prenatal exposure to atropinic drugs and the use of drugs for digestive disorders.

	Number of children	Univariate analysis		Multivariate analysis	
		RR _b [CI] _{95%}	<i>P</i>	RR ^a [CI] _{95%}	<i>P</i>
Prenatal exposure to atropinic drugs					
No prenatal exposure	5 712	1	—	1	—
Exposure during the 1st trimester only	1 305	1.24 [1.18; 1.31]	<.0001	1.11 [1.04; 1.18] ^a	0.002
No prenatal exposure	5 711	1	—	1	—
Exposure during at least the 2nd or 3rd trimester	1 338	1.29 [1.23; 1.36]	<.0001	1.09 [1.01; 1.16] ^b	0.022

^aAdjusted for parity, number of drugs dispensed to the mother during pregnancy, gender of the child, pathologies during the first week of life and breastfeeding.

^bAdjusted for maternal age at birth, number of drugs dispensed to the mother during pregnancy, smoking during pregnancy, gender of the child, breastfeeding, metabolic diseases and atropinic drug exposure during the first trimester.

**Figure 2** Numbers of episodes of use of digestive disorder medications according to the ages of children and their prenatal atropinic exposure status.

and on drugs prescribed during hospitalisation was not available. However, this might only slightly limit the interpretation of the results. As for maternal exposure to atropinic drugs during pregnancy, although some atropinic drugs are available without prescription (e.g., Cimetidine), the vast majority needs a prescription to be dispensed, particularly those with strong atropinic properties. Moreover, if some women in the selected population received atropinic drugs during hospitalisation, it may not limit the ability to generalise the results, given the short duration of the exposure. Regarding digestive disorder medications taken by children, the use of over-the-counter drugs might be limited in such a young population. Furthermore, only few children probably received prescriptions of drugs for digestive disorders during hospitalisation. A second limitation is that we assigned a score of 3 to drugs

with strong atropinic properties and a score of 1 to drugs with few atropinic properties. Although this scale has been validated, we cannot completely ensure its clinical relevance. In addition, this scale does not take drug dosage into consideration. Nevertheless, many authors have already used this scale and we considered that it was the most appropriate for this study. Furthermore, the atropinic burden was calculated by adding the atropinic scores of drugs used during pregnancy. We cannot be sure that this atropinic burden accurately reflects the muscarinic receptor blockade during antenatal life.

Finally, the third limitation is due to the potential unmeasured or insufficiently measured confounding factors that may have influenced the results. The population of women exposed to atropinic drugs during pregnancy generally received more drugs (atropinic or

not) during pregnancy than the unexposed population. We cannot rule out the possibility that the number of drugs during pregnancy might influence childhood digestive disorders. One of the reasons could be the propensity of mothers who take a lot of medications to ask for more medicine for their children. A sensitivity analysis conducted on the subjects not exposed to atropinic drugs showed a statistically significant effect of the number of different drugs (without atropinic properties) dispensed to the mother during pregnancy on childhood digestive disorders. Therefore, our statistical models have been adjusted for the number of different drugs dispensed to the mother during pregnancy. The relative risk for the association between *in utero* exposure to atropinic drugs and intake occurrences of digestive medications during childhood was 1.25 (95% CI: 1.20–1.31) without adjustment and decreased to 1.11 (95% CI: 1.06–1.16) when the statistical model was adjusted for the number of different drugs dispensed to the mother during pregnancy. The adjustment on a variable that reflects the maternal behaviour towards medicine intake mitigates the effect of antenatal exposure to atropinic drugs on childhood digestive disorders, but does not remove it. Other unmeasured confounders could have influenced the results. For example, we did not have access to data on childcare arrangements. Furthermore, although alcohol use during pregnancy is a data available in POMME (though children's health certificates filled out at birth and provided by the Mother and Child Protection Centre), we choose not to use this variable because the quality of this information is insufficient. Indeed, as is the case for many databases, it has been recognised that women's self-reports of alcohol consumption are not reliable [50]. Thus, alcohol use during pregnancy was not considered in the analysis.

Nevertheless, one of the strengths of this study is that our models were adjusted for all the potential confounding factors available in POMME (i.e., maternal characteristics and conditions as well as children's characteristics). Moreover, we performed an additional analysis taking into consideration children antibiotic therapies known to cause diarrhoea that failed to change the results of the effect of *in utero* atropinic exposure on infant digestive disorders. Additionally, although the risk we measured is quite low, the impact of prenatal exposure to atropinic drugs might be clinically significant since digestive disorders are frequent in children.

Another strength of this study is that we used POMME, an innovative cohort that is unique in France, which provides data about prenatal exposure to drugs and children's health status. It includes data for numerous children (over 8 000), allowing for comparative studies with a control group.

Further studies, investigating cardiac or urinary long-term effects of *in utero* exposure to atropinic drugs, for example, might provide useful information towards improving our knowledge of the long-term effects profile of atropinic drugs.

CONCLUSION

In conclusion, our study shows an association between foetal exposure to drugs with atropinic properties and an increased use of medications for digestive disorders in early childhood.

It is known that the causes of childhood digestive disorders are multifactorial (infections, inflammatory bowel diseases, genetic susceptibilities and psychological, socio-environmental factors, etc.). While the relative risk for the association between *in utero* exposure to atropinic drugs and the occurrence of childhood digestive disorders is low, it suggests that a muscarinic receptors blockade during the implementation and development of the digestive tract is also a risk factor for gastrointestinal disturbance in early childhood. The biological plausibility supports this result. This is an important consideration in view of the rather high number of drugs exhibiting this property. This study highlights long-term effects after *in utero* exposure to drugs.

Prescribers should be aware that drugs with atropinic properties are potentially inappropriate medications for pregnant women and their children. Atropinic drugs that are not indispensable should be avoided during pregnancy. Their use remains otherwise possible, although it would be advisable to limit the association of drugs that share these atropinic properties in order to reduce the atropinic burden *in utero*.

In practice, some digestive disorders in early childhood could be (at least partly) the consequence of prenatal exposure to atropinic drugs.

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors would like to thank the POMME collaborators: Protection Maternelle et Infantile de Haute-Garonne and Caisse Primaire d'Assurance Maladie de Haute-Garonne.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflict of interest.

REFERENCES

- Chitkara D.K., Rawat D.J., Talley N.J. The epidemiology of childhood recurrent abdominal pain in Western countries: a systematic review. *Am. J. Gastroenterol.* (2005) **100**(8) 1868–1875.
- Hyams J.S., Di Lorenzo C., Saps M., Shulman R.J., Staiano A., van Tilburg M. Functional disorders: children and adolescents. *Gastroenterology* (2016) **150** 1456–1468.
- De Bruyne P., Christiaens T., Vander Stichele R., Van Winckel M. Changes in prescription patterns of acid-suppressant medications by Belgian pediatricians: analysis of the national database, [1997–2009]. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* (2014) **58**(2) 220–225.
- Müller B., Sidler M. Douleurs abdominales fonctionnelles chez les enfants et adolescents: une mise à jour. 2014. Disponible sur: <http://www.swiss-paediatrics.org/sites/default/files/rec-ommandations/recommandations/pdf/08-11.pdf>
- Nijenhuis C.M., ter Horst P.G.J., van Rein N., Wilffert B., de Jong-van den Berg L.T.W. Disturbed development of the enteric nervous system after in utero exposure of selective serotonin re-uptake inhibitors and tricyclic antidepressants. Part 2: testing the hypotheses. *Br. J. Clin. Pharmacol.* (2012) **73**(1) 126.
- Encha-Razavi F., Escudier E. *Embryologie clinique*, Masson, France, 1995 (Abrégés).
- Moore K.L., Persaud T.V.N. *The developing human: clinically oriented embryology*, 5th edn, Saunders, Philadelphia, PA, 1993.
- Papp J.G. Autonomic responses and neurohumoral control in the human early antenatal heart. *Basic Res. Cardiol.* (1988) **83**(1) 2–9.
- Mao C., Lv J., Li H., Chen Y., Wu J., Xu Z. Development of fetal nicotine and muscarinic receptors in utero. *Braz. J. Med. Biol. Res. Rev. Bras. Pesqui Médicas E Biológicas Soc. Bras. Biofísica Al.* (2007) **40**(5) 735–741.
- Goodman L.S., Hardman J.G., Limbird L.E., Gilman A.G. *Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*, 10th edn, McGraw-Hill, New York, NY, 2001, pp. 115–173.
- Hart S.L. The effects of drugs on human foetal intestine. *West Afr. J. Pharmacol. Drug Res.* (1975) **2**(1) 57–64.
- Oyachi N., Lakshmanan J., Ahanya S.N., Bassiri D., Atkinson J.B., Ross M.G. Development of ovine fetal ileal motility: role of muscarinic receptor subtypes. *Am. J. Obstet. Gynecol.* (2003) **189**(4) 953–957.
- Acosta R., Lee J.J., Oyachi N., Buchmiller-Crair T.L., Atkinson J.B., Ross M.G. Anticholinergic suppression of fetal rabbit upper gastrointestinal motility. *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* (2002) **11**(3) 153–157.
- Vannucchi M.G., Faussone-Pellegrini M.S. Differentiation of cholinergic cells in the rat gut during pre- and postnatal life. *Neurosci. Lett.* (1996) **3** 105.
- Nijland M.J., Chao C.R., Ross M.G. Anticholinergic suppression of ovine fetal swallowing activity. *Am. J. Obstet. Gynecol.* (1997) **177**(5) 1105–1112.
- Moreno-Bruna M.-D., de Montgolfier I., Chabaud M., Dommergues M. Case report: neonatal delayed peristalsis after in-utero exposure to clozapine. *Arch Pédiatrie Organe Off. Société Fr. Pédiatrie.* (2012) **19**(9) 913–916.
- West T., Pruchnicki M.C., Porter K., Emptage R. Evaluation of anticholinergic burden of medications in older adults. *J. Am. Pharm. Assoc.* (2013) **53**(5) 496–504.
- Benevent J., Hurault-Delarue C., Araujo M., Montastruc J.-L., Lacroix I., Damase-Michel C. POMME: the new cohort to evaluate long-term effects after prenatal medicine exposure. *Drug Saf.* (2018). <https://doi.org/10.1007/s40264-018-0712-9>.
- Beau A.-B., Montastruc J.-L., Lacroix I., Montastruc F., Hurault-Delarue C., Damase-Michel C. Atropinic burden of drugs during pregnancy and psychological development of children: a cohort study in the EFEMERIS database. *Br. J. Clin. Pharmacol.* (2016) **82** 478–486.
- Durán C.E., Azermai M., Vander Stichele R.H. Systematic review of anticholinergic risk scales in older adults. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* (2013) **69**(7) 1485–1496.
- Laroche M.-L., Charmes J.-P., Merle L. Potentially inappropriate medications in the elderly: a French consensus panel list. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* (2007) **63**(8) 725–731.
- ANSM. Interactions médicamenteuses - Thésaurus complet [Internet]. 2016 [cité 25 févr 2016]. Disponible sur: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/c3e79a58210be76cc751e393bdc8a5f2.pdf
- Carnahan R.M., Lund B.C., Perry P.J., Pollock B.G., Culp K.R. The anticholinergic drug scale as a measure of drug-related anticholinergic burden: associations with serum anticholinergic activity. *J. Clin. Pharmacol.* (2006) **46**(12) 1481–1486.
- Ancelin M.L., Artero S., Portet F., Dupuy A.-M., Touchon J., Ritchie K. Non-degenerative mild cognitive impairment in elderly people and use of anticholinergic drugs: longitudinal cohort study. *BMJ* (2006) **332**(7539) 455–459.
- Han L., Agostini J.V., Allore H.G. Cumulative anticholinergic exposure is associated with poor memory and executive function in older men. *J. Am. Geriatr. Soc.* (2008) **56**(12) 2203–2210.
- Chew M.L., Mulsant B.H., Pollock B.G. et al. Anticholinergic activity of 107 medications commonly used by older adults. *J. Am. Geriatr. Soc.* (2008) **56**(7) 1333–1341.
- Ehrt U., Broich K., Larsen J.P., Ballard C., Aarsland D. Use of drugs with anticholinergic effect and impact on cognition in Parkinson's disease: a cohort study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* (2010) **81**(2) 160–165.
- Sittironnarit G., Ames D., Bush A.I. et al. Effects of anticholinergic drugs on cognitive function in older Australians: results from the AIBL study. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* (2011) **31**(3) 173–178.
- Rudolph J.L., Salow M.J., Angelini M.C., McGlinchey R.E. The anticholinergic risk scale and anticholinergic adverse effects in older persons. *Arch. Intern. Med.* (2008) **168**(5) 508–513.

- 30 De Germa S., Montastruc J.-L., Rousseau V. et al. Atropinic (anticholinergic) burden in Parkinson's disease. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* (2016) **31**(5) 632–636.
- 31 Goasdoué K., Miller S.M., Colditz P.B., Björkman S.T. Review: The blood-brain barrier; protecting the developing fetal brain. *Placenta* (2017) **54** 111–116.
- 32 Montastruc F., Rouanet S., Gardette V., Rousseau V., Bagheri H., Montastruc J.-L. Atropinic burden of prescriptions forms in patients with Alzheimer disease: a cross-sectional study in a French Pharmacovigilance Database. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* (2015) **71**(7) 891–895.
- 33 Mebarki S., Trivalle C. Échelles d'évaluation de l'effet anticholinergique des médicaments. *NPG Neurol. – Psychiatr. – Gériatrie*. (2012) **12**(69) 131–138.
- 34 Hutchinson M.K., Holtman M.C. Analysis of count data using Poisson regression. *Res. Nurs. Health* (2005) **28**(5) 408–418.
- 35 Bouche G., Lepage B., Migeot V., Ingrand P. Application of detecting and taking overdispersion into account in Poisson regression model. *Rev. Épidémiologie Santé Publique*. (2009) **57**(4) 285–296.
- 36 Laroche M.L., Charnes J.P., Bouthier F., Merle L. Inappropriate medications in the elderly. *Clin. Pharmacol. Ther.* (2009) **85**(1) 94–97.
- 37 Matok I., Gorodischer R., Koren G., Landau D., Wiznitzer A., Levy A. Exposure to folic acid antagonists during the first trimester of pregnancy and the risk of major malformations. *Br. J. Clin. Pharmacol.* (2009) **68**(6) 956–962.
- 38 Bromley R.L., Mawer G., Clayton-Smith J., Baker G.A.: Liverpool and Manchester Neurodevelopment Group. Autism spectrum disorders following in utero exposure to antiepileptic drugs. *Neurology* (2008) **71**(23) 1923–1924.
- 39 Cummings C., Stewart M., Stevenson M., Morrow J., Nelson J. Neurodevelopment of children exposed in utero to lamotrigine, sodium valproate and carbamazepine. *Arch. Dis. Child.* (2011) **96**(7) 643–647.
- 40 Meador K.J., Baker G.A., Browning N. et al. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. *Lancet Neurol.* (2013) **12**(3) 244–252.
- 41 Christensen J., Grønborg T.K., Sørensen M.J. et al. Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. *JAMA* (2013) **309**(16) 1696–1703.
- 42 Cohen M.J., Meador K.J., Browning N. et al. Fetal antiepileptic drug exposure: Adaptive and emotional/behavioral functioning at age 6 years. *Epilepsy Behav. EB.* (2013) **29**(2) 308–315.
- 43 Herbst A.L., Ulfelder H., Poskanzer D.C., Longo L.D. Adenocarcinoma of the vagina. Association of maternal stilbestrol therapy with tumor appearance in young women. 1971. *Am. J. Obstet. Gynecol.* (1999) **181**(6) 1574.
- 44 Strohsnitter W.C., Noller K.L., Hoover R.N. et al. Cancer risk in men exposed in utero to diethylstilbestrol. *J. Natl Cancer Inst.* (2001) **93**(7) 545–551.
- 45 Palosse-Cantaloube L., Hurault-Delarue C., Beau A.-B., Montastruc J.-L., Lacroix I., Damase-Michel C. Risk of infections during the first year of life after in utero exposure to drugs acting on immunity: a population-based cohort study. *Pharmacol. Res.* (2016) **113**(Pt A) 557–562.
- 46 Chevalier B., Mansier P., Teiger E., Callen-el Amrani F., Swynghedauw B. Alterations in beta adrenergic and muscarinic receptors in aged rat heart. Effects of chronic administration of propranolol and atropine. *Mech. Ageing Dev.* (1991) **60**(2) 215.
- 47 Halvorsen S.W., Nathanson N.M. In vivo regulation of muscarinic acetylcholine receptor number and function in embryonic chick heart. *J. Biol. Chem.* (1981) **256**(15) 7941–7948.
- 48 McKinney M., Robbins M. Chronic atropine administration up-regulates rat cortical muscarinic m1 receptor mRNA molecules: assessment with the RT/PCR. *Brain Res. Mol. Brain Res.* (1992) **12**(1–3) 39–45.
- 49 van Koppen C.J., Kaiser B. Regulation of muscarinic acetylcholine receptor signaling. *Pharmacol. Ther.* (2003) **98** (2) 197–220.
- 50 Eichler A., Grunitz J., Grimm J. et al. Did you drink alcohol during pregnancy? Inaccuracy and discontinuity of women's self-reports: on the way to establish meconium ethyl glucuronide (EtG) as a biomarker for alcohol consumption during pregnancy. *Alcohol Fayettev. N.* (2016) **54** 39–44.

2. Étude 2 : Exposition médicamenteuse prénatale des enfants ayant un parcours de soin en neuropsychiatrie

2.1. Contexte

Dans le cadre de cette thèse sur les effets à long terme après exposition médicamenteuse prénatale, il paraissait incontournable d'étudier les effets sur le neuro-développement des enfants. Il s'agit de l'effet retardé après exposition médicamenteuse prénatale ayant fait l'objet du plus grand nombre d'études pharmaco-épidémiologiques au cours de ces dernières années. Ces troubles se manifestent typiquement précocement durant le développement, souvent avant même que l'enfant n'entre à l'école primaire ; ils sont caractérisés par des déficits du développement qui entraînent une altération du fonctionnement personnel, social, scolaire ou professionnel.⁵⁹ Ils regroupent plusieurs pathologies : les troubles du développement de la communication et des interactions sociales (autisme), du développement intellectuel (déficience intellectuelle ou retard mental), du développement de l'attention (trouble déficitaire de l'attention avec ou sans hyperactivité ou impulsivité) et des fonctions associées (mémoire de travail, contrôle exécutif...) mais aussi les troubles d'acquisition du langage ou des coordinations (dysphasies et dyspraxies) et les troubles spécifiques des apprentissages scolaires. Pour cette étude, que nous avons conduite au sein de la cohorte POMME-2010, nous nous sommes intéressés de façon plus large aux troubles neuropsychiatriques, qui sont un ensemble d'affections variées comprenant les troubles neuro-développementaux et d'autres troubles psychiatriques (troubles anxieux, troubles de l'humeur, schizophrénie infantile...).⁵⁹ Les données épidémiologiques ont mis en évidence une augmentation de la prévalence des troubles neuropsychiatriques chez les enfants au cours des dernières années.^{60,61}

L'origine des troubles neuropsychiatriques est multifactorielle et certains événements survenant pendant la vie intra-utérine pourraient participer au risque de troubles neuropsychiatriques dans l'enfance.³⁷ Les médicaments les plus souvent mis en cause dans la survenue de troubles neuropsychiatriques sont les médicaments psychotropes, d'une part car l'acide valproïque, un antiépileptique, a été le premier médicament dont l'exposition pendant la vie prénatale a été associée à la survenue de troubles neurodéveloppementaux⁹, et d'autre part car les psychotropes agissent au niveau du système nerveux central et peuvent potentiellement être responsables d'effets sur le fonctionnement du cerveau à long terme. Ainsi, la quasi-totalité des études sur ce sujet s'intéressait aux médicaments psychotropes, pourtant, de nombreux médicaments traversent le placenta et pourraient potentiellement être responsables d'effets sur le fonctionnement du cerveau à long terme.

Notre question de recherche pour cette étude était donc : quels sont les classes médicamenteuses pour lesquelles l'exposition prénatale est associée à la survenue de troubles neuropsychiatriques dans l'enfance ?

L'objectif de cette étude était de comparer l'exposition médicamenteuse prénatale entre des enfants ayant un parcours de soin en neuropsychiatrie et des témoins dans la cohorte POMME.

2.2. Exposition médicamenteuse prénatale des enfants ayant suivi un parcours de soin en neuropsychiatrie : une étude cas-témoins dans la cohorte POMME (Résumé de la publication n°4)

Les troubles neuropsychiatriques sont d'origine multifactorielle et une des étiologies mise en évidence à ce jour est l'exposition médicamenteuse pendant la vie intra-utérine. La majorité des études a évalué le risque de troubles neuropsychiatriques chez les enfants après exposition prénatale aux psychotropes. Pourtant, de nombreux médicaments pourraient potentiellement être responsables d'effets sur le fonctionnement du cerveau à long terme. L'objectif de cette étude était de comparer l'exposition prénatale à l'ensemble des classes de médicaments, psychotropes ou non, entre des enfants ayant un parcours de soin en neuropsychiatrie et des témoins.

Une étude cas-témoins a été conduite dans la cohorte française POMME-2010 (PrescriptiOn-Médicaments-Mères-Enfants), qui inclut les enfants nés en Haute-Garonne entre le 1^{er} juillet 2010 et le 30 juin 2011 (N=8372). Les enfants sont suivis pendant la vie intra-utérine et jusqu'à l'âge de 8 ans. Les cas étaient identifiés par le biais : (1) du remboursement de consultation ou de soin en neuropsychiatrie, (2) d'anomalies du développement psychomoteur renseignées sur les certificats de santé à 9 ou 24 mois et (3) du remboursement de méthylphénidate et/ou de neuroleptiques. Les témoins n'avaient aucun de ces critères. L'exposition prénatale à chacune des grandes classes ATC a été comparée entre les cas et les témoins, puis la ou les classe(s) ATC pour laquelle/lesquelles il existait une différence statistiquement significative a été comparée à l'aide d'une régression logistique.

Un total de 723 (8,6%) enfants a eu un parcours de soin en neuropsychiatrie. Le groupe des témoins était constitué de 4924 enfants. En accord avec les nombreuses données de la littérature, cette étude retrouvait une différence statistiquement significative d'exposition prénatale aux médicaments du système nerveux (antalgiques exclus) entre les cas et les témoins (ORa : 2,12 [1,55 ; 2,90]). Des différences ont également été observées pour les classes ATC : système musculo-squelettique, système génito-urinaire et hormones sexuelles, voies digestives et métabolisme et anti-infectieux à usage systémique.

Cette étude a permis d'identifier des enfants présentant des troubles neuropsychiatriques par le biais de critères qui n'ont jamais pu être utilisés jusqu'à maintenant du fait du caractère unique de la cohorte POMME. Elle donne des pistes pour l'évaluation des effets neuropsychiatriques à long terme après exposition médicamenteuse prénatale.

2.3. Publication n°4

**Manuscript Title: Prenatal Drug Exposure in Children with a History of
Neuropsychiatric Care: A Case-Control Study nested in the POMME Cohort**

Justine Benevent^a, Pharm.D., Caroline Hurault-Delarue^a, Ph.D., Mélanie Araujo^a, M.S.,
Alexis Revet^{a,b}, M.D., Agnès Sommet^a, M.D., Ph.D., Isabelle Lacroix^a Pharm.D., Ph.D.,
Christine Damase-Michel^a, Pharm.D., Ph.D.

Affiliations:

^a Department of Medical and Clinical Pharmacology, Toulouse Faculty of Medicine, University
Toulouse III, INSERM UMR 1027, CIC 1436, Toulouse, France

^b Department of Child and Adolescent Psychiatry, Toulouse University Hospital (CHU de
Toulouse), Toulouse, France

Corresponding author:

Justine Benevent, Service de Pharmacologie Médicale et Clinique, Centre Hospitalier
Universitaire de Toulouse, 37 allées Jules Guesde, 31000 Toulouse, France

Phone: +33561145656 Email: justine.benevent@univ-tlse3.fr

Manuscript word count: 2996

Key Points (5):

Question: Which prenatal medication exposure is associated with neuropsychiatric disorders in childhood?

Findings: This case-control study nested in the POMME-cohort (N=8,372), showed that children with neuropsychiatric disorders were prenatally more exposed to the ATC class of Nervous System drugs (excluding analgesics) than controls. It also provides clues for conducting studies to assess the risk of neuropsychiatric disorders in children subsequent to prenatal medication exposure

Meaning: Some medications other than psychotropics cross the placenta and may lead to delayed neuropsychiatric adverse effects.

Abstract

Importance: Long term medication safety after prenatal exposure raises growing concerns, especially regarding neuropsychiatric disorders in the offspring. Most of the studies focused on psychotropic medications and found conflicting results.

Objective: This study aimed to investigate associations between prenatal medication exposure, psychotropic or not, and neuropsychiatric disorders in childhood.

Design: A case-control study was conducted, to compare prenatal medication exposure between children with a history of neuropsychiatric care between 0 and eight years of age and children in a control group.

Setting: The study was conducted in the French POMME cohort, which includes children born in Haute-Garonne to women covered by the general health insurance scheme, between July 2010 and June 2011 (N=8,372). Children follow-up began at conception up to the age of eight years.

Participants: All the children included in the POMME cohort were eligible participants.

Main outcome(s) and Measure(s) Cases were identified through: (1) reimbursement for neuropsychiatric care; (2) psychomotor development abnormalities as indicated on health certificates; and (3) reimbursement for methylphenidate or neuroleptics. Controls had none of these criteria.

Exposure(s): Prenatal exposure to each of the major “Anatomical Therapeutic Chemical” classes was compared between the groups. Class(es) for which there was a statistically significant difference (after Bonferroni adjustment, ie $p < 0.0033$) was(were) then compared using logistic regression.

Results: A total of 723 (8.6%) cases and 4,924 (58.8%) controls were identified. This study showed a statistically significant difference in prenatal exposure to nervous system drugs (excluding analgesics) between the groups (ORa: 2.12 [1.55; 2.90]). Differences were also observed for the ATC classes, but not statistically significant at the 0.0033 threshold: Musculoskeletal, Genito-urinary System and Sex Hormones, Alimentary Tract and Anti-infectives.

Conclusion and relevance: Through identification of children with neuropsychiatric disorders and of their prenatal medication exposure, this study provides guidance for the assessment of long-term neuropsychiatric effects after prenatal medication exposure without focusing on psychotropic medications.

1. INTRODUCTION

Neuropsychiatric disorders are a diverse group of conditions that include neurodevelopmental disorders as defined by the fifth edition of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders¹ (autism spectrum disorder (ASD), attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD), communication disorders, developmental coordination disorder and learning disabilities) but also other psychiatric disorders (anxiety disorders, mood disorders, childhood schizophrenia, etc.). Epidemiological data have shown an increase in the prevalence of childhood neuropsychiatric disorders in recent years.^{2,3} The origin of neuropsychiatric disorders is multifaceted and certain events that occur during intrauterine life may contribute to the risk of these disorders.⁴ For example, prenatal exposure to valproic acid has been shown to increase the risk of ASD in children⁵. Recently, the involvement of other psychotropic medications in long-term neuropsychiatric effects has been examined and the results are conflicting.^{6–11} Moreover, nearly all studies on the subject have focused on psychotropic drugs, yet many medications cross the placenta and could be responsible for long-term effects on brain function. For example, studies have highlighted associations between childhood neurodevelopmental disorders and prenatal exposure to glucose-lowering or immunosuppressive medications.^{12–14}

The objective of this study was to investigate associations between prenatal medication exposure, psychotropic or not, and neuropsychiatric disorders in childhood. To address that, a comparison of prenatal medication exposure in children with a history of neuropsychiatric care and control children was conducted in the POMME cohort.

2. METHODS

2.1. Data source

The French POMME (*PrescriptiOn Médicaments Mères Enfants* [Prescription-Drugs-Mothers-Children]) cohort (described in a previous article¹⁵) was used to conduct the study. Briefly, POMME holds anonymous information on children from the first day of their intrauterine life and during their childhood. POMME records (i) data on medicines and medical care prescribed and reimbursed for children and for mothers during pregnancy, provided by the Haute-Garonne (Southwestern France) health insurance service and (ii) data from children's health certificates completed during compulsory medical screening at birth and at 9 and 24 months, transmitted by the maternal and child protection service. POMME includes children born to women covered by the general health insurance scheme, between July 1, 2010 and June 30, 2011. POMME is updated annually. Currently, available data concern children until eight years of age.

2.2. Study design

We conducted a retrospective case-control study in the POMME cohort. Prenatal exposure to each of the major ATC classes was compared between cases and controls.

2.3. Population

The case population consisted of children with a history of neuropsychiatric care between 0 and eight years of age. Four criteria were used to select these children. All children who met at least one of these criteria were included in the group of cases. First, children with at least two reimbursements for visits to a neuropsychiatric specialist (neuropsychiatrist, psychiatrist, pediatric neurologist or child psychiatrist) were selected. In addition, children who

had been reimbursed for hospitalization in a child psychiatry department, for care in a psychoeducational medical center or for screening for cognitive or intellectual deficits, depression, psychopathological aspects of personality or adaptation and psychosocial functioning disorders were selected. Second, children were included in the case population if they had at least two negative non-motor items of psychomotor development on the 9- or 24-month health certificate. Children for whom a neuropsychiatric condition (psychomotor, language or developmental delay/retardation, or communication and interaction disorders) was mentioned on the open fields of the medical certificate were also selected. Third, children who had at least one reimbursement for methylphenidate and/or neuroleptics (ATC class N05A) were selected among the cases. And fourth, children with chromosomal abnormality(ies) were excluded from the case population.

The control population was formed by applying exclusion criteria starting with all the children in the POMME cohort. First, controls had no reimbursement for appointments with a neuropsychiatric specialist, nor any reimbursement related to hospitalization in a child psychiatric unit, to treatment in a psychoeducational medical center or to screening for a cognitive or intellectual deficit, for a depression, for a psychopathological aspect of the personality or for an adaptation or psychosocial functioning disorder. Second, they had no negative psychomotor development items on their health certificates and no neuropsychiatric conditions were mentioned on the open field of their medical certificates. Third, they had no reimbursement for methylphenidate and/or neuroleptics. And fourth, they had no reimbursement for medications prescribed by a neuropsychiatric specialist.

2.4. Exposure

Prenatal medication exposure was estimated based on outpatient dispensing of prescribed and reimbursed medications to mothers during pregnancy. A child was considered

to be prenatally exposed if at least one medication was dispensed to the mother during pregnancy. Prenatal medication exposure was described according to the ATC (Anatomical, Therapeutic, Chemical) classification and to the trimester of pregnancy.

2.5. Statistical analyses

Descriptive analyses

Characteristics of case and control subjects, such as gender, prematurity and the presence of congenital malformation(s) coded according to the International Classification of Diseases (ICD10), were described. Characteristics of their parents (maternal age, maternal education, and parents who have no profession) were also presented. Qualitative variables were described by the frequency and proportion of each modality and quantitative variables by mean and standard deviation.

Comparative analyses

The first step was a comparison between cases and controls for prenatal exposure to each of the major ATC classes using a χ^2 or a Fisher test. Exposure to the ATC "Nervous System" class was described in different ways: excluding analgesics, including analgesics and excluding acetaminophen. Considering that we carried out multiple comparisons (13 major ATC classes and 2 subgroups of the "Nervous System" class), we used a Bonferroni correction and the significance threshold of statistical tests was divided by 15 to establish whether or not the tests had a significance level (i.e. $p < 0.0033$) in order to take into account the increase in alpha risk.

In the second step, any statistically significant difference in prenatal exposure to the ATC class(es) was compared between cases and controls using multivariate logistic regression, with a statistical significance level p set at 0.05.

2.6. Adjustment variables

Certain factors that might be associated with neuropsychiatric disorders were identified and included in our logistic regression models. For mothers, the factors considered were age, parity and professional status, long-term illness, smoking and hospitalizations during pregnancy for high blood pressure, preterm labor or intrauterine growth retardation. For medical data on pregnancies, the variables identified were multiple pregnancies and the number of follow-up ultrasounds during pregnancy. Finally, for children, we took into account gender, prematurity, breastfeeding, congenital malformation, abnormal auditory testing, anthropometric data at 8 days and 9 and 24 months (weight, height and head circumference) and health data during the first week of life (pathology, antibiotic therapy, intubation and oxygen therapy).

3. RESULTS

Among the 8,372 children included in the POMME cohort, a history of neuropsychiatric care from 0 to 8 years of age was identified in 723 (8.6%) children, who constituted the case population. The control population, i.e., children who had no history of neuropsychiatric care, consisted of 4,924 children (58.8%).

3.1 Description of the case and control subjects

Description of the characteristics of the case and control subjects

Table 1 presents the characteristics and health status of the case and control subjects and the characteristics of their parents. A majority of the case subjects were male children (67.5% versus 48.5% of the controls). The proportions of prematurely born children and of children with abnormal auditory testing were higher in the case group than in the control group (respectively 6.9% versus 5.6% and 3.6 versus 1.7%), as well as the proportions of parents who

"had no profession" (28.9% of the mothers versus 24.5% and 13.0% of the fathers versus 10.8%).

The overall rate of congenital malformations was higher in the case population (5.1%) than in the control population (1.8%) (see Online-Only Table 1). Among the case subjects, the most common congenital malformations were those of the urinary system (165.5/10,000 versus 28.4/10,000 among controls). The rate of nervous system congenital malformations was higher in the case population (41.4/10,000 versus 4.1/10,000 among controls).

Description of the history of neuropsychiatric care among the case subjects

Nearly half of the cases (N=335; 46.3%) consulted at least once a neuropsychiatric specialist. The mean age of the children at the first medical visit was 4.5 years. The majority of medical visits were with psychiatrists (43.3% of the cases). The specialists consulted the earliest were child psychiatrists, at an average age of 4.4 years. The neuropsychiatric care most often reimbursed (N=151 children) was related to cognitive or intellectual deficits, and 107 children attended sessions in psychoeducational medical centers.

Table 2 presents a description of the health certificate items regarding psychomotor development in the case subjects. The most common negative item at 9 months was "Does not point" and at 24 months "Does not combine two words".

Forty children (5.5%) were exposed to methylphenidate. The neuroleptics to which children in the case group were exposed were risperidone (9 children exposed), cyamemazine (n=6) and propericiazine (1).

3.2 Comparison of prenatal medication exposure between case and control subjects

Table 3 presents the comparisons of prenatal exposure to the different ATC classes between cases and controls. At a significance threshold of 0.33% (after Bonferroni adjustment),

the only ATC class for which there was a statistically significant difference was the Nervous System drugs. The difference between the groups was less statistically significant when analgesics were included. Exposure to four other ATC classes (Musculoskeletal System (M), Genitourinary System and Sex Hormones (G), Alimentary Tract and Metabolism (A), and Systemic Anti-infectives (J)) was higher in the case group than in the control group but these differences were not statistically significant at the 0.0033 threshold.

Table 4 provides a description of the exposure to different subclasses of Nervous System drugs throughout the prenatal period and during each trimester. The proportions of children prenatally exposed to psycholeptics and psychoanaleptics were at least twice as high in the case group as in the control group. The difference between cases and controls prenatal exposure to Nervous System drugs was the highest during the first trimester ($p < .0001$).

Table 5 presents the results of univariate and multivariate logistic regressions for the comparison of prenatal nervous system drug exposure between cases and controls. Children in the cases group were significantly more exposed to nervous system drugs during their prenatal life (OR: 2.12; 95% CI [1.55; 2.90]) after adjustment for gender, prematurity, congenital malformation, hearing impairment, maternal age and parity.

4. DISCUSSION

A total of 723 children with a history of neuropsychiatric care were identified, which was 8.6% of the children in the POMME cohort. A comparison of prenatal medication exposure between cases and controls showed a statistically significant difference in nervous system drug exposure.

4.1. Comparison of the results with current knowledge

At a significance threshold of 0.33%, prenatal exposure to other ATC classes than N did not differ statistically in the two groups, but the results point some classes that deserves further investigation. The majority of studies conducted to assess the risk of neurodevelopmental disorders have focused on prenatal exposure to Nervous System drugs, particularly antiepileptics. There is evidence that prenatal exposure to valproate increases the risk of a decrease in Intelligence Quotient (IQ), developmental delay, ASD and ADHD.^{16–19} Studies on the effect of prenatal exposure to antidepressants or benzodiazepine found conflicting results.^{20–28} It is therefore still difficult to draw a conclusion on the risk of neuropsychiatric disorders in children after prenatal exposure to psychotropic medications. One reason for the variability in study results is that the term "neurodevelopmental disorders" encompasses different types of disorders. Moreover, the outcomes taken into account differ according to the studies: educational support, behavioral disorders, ADHD diagnosis... Our study is innovative in that the criteria for selecting case and control subjects had never been used before because POMME is the only cohort that holds both psychomotor development data for children up to two years of age, and data on the reimbursement of medication and care for children during their prenatal life and up to the age of eight years. These criteria do not permit to identify children with specific psychiatric disorders, but this is not a major limitation since numerous neuropsychiatric disorders in children are not isolated but rather associated.²⁹

Some authors have used a more pharmacological approach to their studies. For example, Beau *et al.* have evaluated the association between prenatal exposure to medications with atropinic properties and the risk of subsequent neurodevelopmental disorders.³⁰ Similarly, a study was conducted to estimate the risk of ASD following medication exposure *in utero* based on drug targeting neurotransmission systems.³¹

The use of the Bonferroni method to take into account the increase in the alpha risk due to multiple analyses is justified because our study was conducted to identify significant associations without any pre-established hypotheses, which is an acceptable condition for use of the Bonferroni correction.³² Our results are reassuring for some ATC classes such as systemic hormones. Nevertheless, the p values calculated when comparing prenatal exposure between case and control subjects were less than 0.05 for four ATC classes other than N: “M” (Musculoskeletal System), “G” (Genitourinary System and Sex Hormones), “A” (Alimentary Tract and Metabolism), and “J” (Systemic Anti-infectives). For the “M” ATC class, the children in the case group were more exposed to non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) than those in the control group. Only one study assessed the risk of neuropsychiatric disorders in children prenatally exposed to NSAIDs and the results did not indicate an increased risk.³³ To our knowledge, no study has evaluated the risk of neuropsychiatric disorders following prenatal exposure to medications in the “G” and “A” ATC classes. For the “A” class, our study found that the children in the case group were more exposed to antiemetic medications, which have antipsychotic properties that might partly explain the difference observed between case and control subjects. Finally, a few studies found a weak association between prenatal exposure to antibiotics and the occurrence of neuropsychiatric disorders, particularly ASD.^{34,35}

In our study, the factors associated with the occurrence of neuropsychiatric disorders in children are consistent with existing data.^{36,37}

4.2. Limits of the study

The first limitation is inherent to the use of claims databases. The POMME data concern the dispensing and reimbursement of prescribed medications, but not self-medication. Regarding prenatal exposure to Nervous System drugs (excluding analgesics), this may not have led to a classification bias because psychotropics require medical prescription. Similarly,

for children on psychotropic medications, the risk of self-medication seems low, considering the age (0-8 years) and the type of medication.

The second limitation is that we cannot say that the children in the case group actually have neuropsychiatric disorders. The next step will be to perform a study aiming at validate our case selection algorithm.

The main bias identified in this study was an indication bias. In fact, the type of pathology for which the mother took a psychotropic medication as well as the severity of the pathology probably has an influence on the child's neuropsychiatric development.²⁰ Certain other factors could not be taken into account. For example, the socio-economic level, maternal IQ, were not available, while studies have shown that childhood neurodevelopment is related to these different factors.^{38,39} Nevertheless, the mother's level of education and the parents' profession could be taken into account in our analyses, which limits this confusion bias.

4.3. Strengths of the study

One of the strengths of this study is that it was conducted in the POMME cohort, which contains data on all medications prescribed and reimbursed for mothers during pregnancy with a monitoring of children which is currently up to eight years of age.

This is the first study using child psychomotor development data from health certificates to identify cases and controls. The recommendations made in 2018 by the French Health Agency to improve the diagnosis of ASD specified that the items of psychomotor development should not be analyzed in isolation, but through a combination of at least two signs, which requires through clinical screening of the child's development.⁴⁰ For this reason, criteria for case selection included the presence of at least two negative psychomotor development items at 9 months and/or two negative items at 24 months. The analysis of the health certificates of the cases revealed that their psychomotor development was disrupted as early as 9 months of age.

Therefore, psychomotor development items completed on health certificates are early warning signs of a psychomotor development disorder. Medical visits to neuropsychiatric specialists were also among our criteria for selecting cases. This criterion enables early identification of children who show signs of abnormal psychomotor development and for whom a diagnosis has not yet been made. Finally, we identified cases through prescriptions of medications indicated for neuropsychiatric disorders. This criterion is essential but not sufficient because the use of psychotropic medications in children is low, especially in France.⁴¹

The POMME cohort appears to be a representative sample of French live births because children characteristics are similar to those of the children included in the French national perinatal survey, that was published in 2010 (see Online-Only Table 1).⁴²

Finally, this exploratory study is one of the first to examine prenatal exposure to all ATC classes, without any initial hypothesis. The association between prenatal exposure to psychotropic medications and childhood neuropsychiatric disorders is biologically plausible because psychotropic medications act on the central nervous system and cross the blood-brain barrier. Since properties of drugs that enable them to cross the blood-brain barrier (small size, lipophilicity) are similar to those required to cross the placental barrier, these medications easily reach the fetal compartment. Their effects on the nervous system of the developing and maturing fetus can have long-term consequences on the functioning of the brain.⁴³ Yet, many medications cross the placenta and it is not because their principal mechanism does not involve the central nervous system that they may not lead to delayed neuropsychiatric adverse effects.

To conclude, this study shows that children with neuropsychiatric disorders were prenatally more exposed to the ATC class of Nervous System drugs than controls and provides clues for conducting additional studies to evaluate the risk of neuropsychiatric disorders in children subsequent to prenatal exposure to medications.

Acknowledgment Section

Author contributions:

Dr Benevent had full access to all the data in the study and takes responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis.

Concept and design: Benevent, Damase-Michel, Lacroix, Revet and Sommet.

Data collection, analysis and interpretation of data: Benevent, Damase-Michel and Delarue-Hurault.

Drafting the manuscript: Benevent and Damase-Michel.

Critical revision of the manuscript for important intellectual content: all authors

Statistical analysis: Benevent, Delarue-Hurault and Araujo.

Supervision: Damase-Michel.

All authors approved the final version of the manuscript to be published and agreed to be accountable for all aspects of the work.

The authors certify that the manuscript represents valid work and that neither this manuscript nor one with substantially similar content under their authorship has been published or is being considered for publication elsewhere.

Conflict of Interest Disclosures:

None reported.

Funding/Support:

There was no source of funding for the realization of this study.

Additional Contributions:

We thank our data providers, who made anonymized data available for our research institution: the Haute-Garonne Health Insurance Service and the Haute-Garonne Maternal and Child Protection Service

REFERENCES

1. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-5™, 5th Ed.* American Psychiatric Publishing, Inc.; 2013:xliv, 947. doi:10.1176/appi.books.9780890425596
2. Fleiss B, Rivkees SA, Gressens P. Early origins of neuropsychiatric disorders. *Pediatr Res.* 2019;85(2):113-114. doi:10.1038/s41390-018-0225-3
3. Atladottir HO, Gyllenberg D, Langridge A, et al. The increasing prevalence of reported diagnoses of childhood psychiatric disorders: a descriptive multinational comparison. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2015;24(2):173-183. doi:10.1007/s00787-014-0553-8
4. Faa G, Manchia M, Pintus R, Gerosa C, Marcialis MA, Fanos V. Fetal programming of neuropsychiatric disorders. *Birth Defects Res Part C Embryo Today Rev.* 2016;108(3):207-223. doi:10.1002/bdrc.21139
5. Christensen J, Grønberg TK, Sørensen MJ, et al. Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. *JAMA.* 2013;309(16):1696-1703. doi:10.1001/jama.2013.2270
6. Brandlistuen RE, Ystrom E, Hernandez-Diaz S, et al. Association of prenatal exposure to benzodiazepines and child internalizing problems: A sibling-controlled cohort study. *PLoS One.* 2017;12(7):e0181042. doi:10.1371/journal.pone.0181042
7. Bromley RL, Baker GA. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes. *Seizure.* 2017;44:225-231. doi:10.1016/j.seizure.2016.10.006
8. Poels EMP, Schrijver L, Kamperman AM, et al. Long-term neurodevelopmental consequences of intrauterine exposure to lithium and antipsychotics: a systematic review and meta-analysis. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2018;27(9):1209-1230. doi:10.1007/s00787-018-1177-1
9. Sujan AC, Rickert ME, Öberg AS, 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(15):1553-1562. doi:10.1001/jama.2017.3413
10. Man KKC, Chan EW, Ip P, et al. Prenatal antidepressant use and risk of attention-deficit/hyperactivity disorder in offspring: population based cohort study. *BMJ.* 2017;357:j2350. doi:10.1136/bmj.j2350
11. Blotière P-O, Miranda S, Weill A, et al. Risk of early neurodevelopmental outcomes associated with prenatal exposure to the antiepileptic drugs most commonly used during pregnancy: a French nationwide population-based cohort study. *BMJ Open.* 2020;10(6):e034829. doi:10.1136/bmjopen-2019-034829
12. Andrade C. Major malformation risk, pregnancy outcomes, and neurodevelopmental outcomes associated with metformin use during pregnancy. *J Clin Psychiatry.* 2016;77(4):e411-414. doi:10.4088/JCP.16f10789

13. Murray LK, Smith MJ, Jadavji NM. Maternal oversupplementation with folic acid and its impact on neurodevelopment of offspring. *Nutr Rev.* 2018;76(9):708-721. doi:10.1093/nutrit/nuy025
14. Marder W, Ganser MA, Romero V, et al. In utero azathioprine exposure and increased utilization of special educational services in children born to mothers with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res.* 2013;65(5):759-766. doi:10.1002/acr.21888
15. Benevent J, Hurault-Delarue C, Araujo M, Montastruc J-L, Lacroix I, Damase-Michel C. POMME: The New Cohort to Evaluate Long-Term Effects After Prenatal Medicine Exposure. *Drug Saf.* 2019;42(1):45-54. doi:10.1007/s40264-018-0712-9
16. Bromley RL, Mawer GE, Briggs M, et al. The prevalence of neurodevelopmental disorders in children prenatally exposed to antiepileptic drugs. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2013;84(6):637-643. doi:10.1136/jnnp-2012-304270
17. Adab N, Kini U, Vinten J, et al. The longer term outcome of children born to mothers with epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2004;75(11):1575-1583. doi:10.1136/jnnp.2003.029132
18. Vinten J, Bromley RL, Taylor J, et al. The behavioral consequences of exposure to antiepileptic drugs in utero. *Epilepsy Behav EB.* 2009;14(1):197-201. doi:10.1016/j.yebeh.2008.10.011
19. Veiby G, Daltveit AK, Schjølberg S, et al. Exposure to antiepileptic drugs in utero and child development: A prospective population-based study. *Epilepsia.* 2013;54(8):1462-1472. doi:10.1111/epi.12226
20. El Marroun H, White TJH, van der Knaap NJF, et al. Prenatal exposure to selective serotonin reuptake inhibitors and social responsiveness symptoms of autism: population-based study of young children. *Br J Psychiatry J Ment Sci.* 2014;205(2):95-102. doi:10.1192/bjp.bp.113.127746
21. Santucci AK, Singer LT, Wisniewski SR, et al. Impact of prenatal exposure to serotonin reuptake inhibitors or maternal major depressive disorder on infant developmental outcomes. *J Clin Psychiatry.* 2014;75(10):1088-1095. doi:10.4088/JCP.13m08902
22. Nulman I, Koren G, Rovet J, et al. Neurodevelopment of children following prenatal exposure to venlafaxine, selective serotonin reuptake inhibitors, or untreated maternal depression. *Am J Psychiatry.* 2012;169(11):1165-1174. doi:10.1176/appi.ajp.2012.11111721
23. Suri R, Hellemann G, Stowe ZN, Cohen LS, Aquino A, Altshuler LL. A prospective, naturalistic, blinded study of early neurobehavioral outcomes for infants following prenatal antidepressant exposure. *J Clin Psychiatry.* 2011;72(7):1002-1007. doi:10.4088/JCP.10m06135
24. Pedersen LH, Henriksen TB, Olsen J. Fetal exposure to antidepressants and normal milestone development at 6 and 19 months of age. *Pediatrics.* 2010;125(3):e600-608. doi:10.1542/peds.2008-3655

25. Brandlistuen RE, Ystrom E, Hernandez-Diaz S, et al. Association of prenatal exposure to benzodiazepines and child internalizing problems: A sibling-controlled cohort study. *PLoS One*. 2017;12(7):e0181042. doi:10.1371/journal.pone.0181042
26. Radojčić MR, El Marroun H, Miljković B, et al. Prenatal exposure to anxiolytic and hypnotic medication in relation to behavioral problems in childhood: A population-based cohort study. *Neurotoxicol Teratol*. 2017;61:58-65. doi:10.1016/j.ntt.2017.02.005
27. Odsbu I, Skurtveit S, Selmer R, Roth C, Hernandez-Diaz S, Handal M. Prenatal exposure to anxiolytics and hypnotics and language competence at 3 years of age. *Eur J Clin Pharmacol*. 2015;71(3):283-291. doi:10.1007/s00228-014-1797-4
28. Lupattelli A, Chambers CD, Bandoli G, Handal M, Skurtveit S, Nordeng H. Association of Maternal Use of Benzodiazepines and Z-Hypnotics During Pregnancy With Motor and Communication Skills and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Symptoms in Preschoolers. *JAMA Netw Open*. 2019;2(4):e191435. doi:10.1001/jamanetworkopen.2019.1435
29. Dyck MJ, Piek JP, Patrick J. The validity of psychiatric diagnoses: the case of “specific” developmental disorders. *Res Dev Disabil*. 2011;32(6):2704-2713. doi:10.1016/j.ridd.2011.06.001
30. Beau A-B, Montastruc J-L, Lacroix I, Montastruc F, Hurault-Delarue C, Damase-Michel C. Atropinic burden of drugs during pregnancy and psychological development of children: a cohort study in the EFEMERIS database. *Br J Clin Pharmacol*. 2016;82(2):478-486. doi:10.1111/bcp.12978
31. Janecka M, Kodesh A, Levine SZ, et al. Association of Autism Spectrum Disorder With Prenatal Exposure to Medication Affecting Neurotransmitter Systems. *JAMA Psychiatry*. 2018;75(12):1217-1224. doi:10.1001/jamapsychiatry.2018.2728
32. Perneger TV. What’s wrong with Bonferroni adjustments. *BMJ*. 1998;316(7139):1236-1238.
33. Markovic M, Swanson SA, Stricker BH, et al. Prenatal exposure to non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and neurodevelopmental outcomes in children. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2019;28(4):452-459. doi:10.1002/pds.4625
34. Hamad AF, Alessi-Severini S, Mahmud SM, Brownell M, Kuo IF. Prenatal antibiotics exposure and the risk of autism spectrum disorders: A population-based cohort study. *PLoS One*. 2019;14(8):e0221921. doi:10.1371/journal.pone.0221921
35. Łukasik J, Patro-Gołąb B, Horvath A, Baron R, Szajewska H, SAWANTI Working Group. Early Life Exposure to Antibiotics and Autism Spectrum Disorders: A Systematic Review. *J Autism Dev Disord*. 2019;49(9):3866-3876. doi:10.1007/s10803-019-04093-y
36. Cheong JL, Doyle LW, Burnett AC, et al. Association Between Moderate and Late Preterm Birth and Neurodevelopment and Social-Emotional Development at Age 2 Years. *JAMA Pediatr*. 2017;171(4):e164805. doi:10.1001/jamapediatrics.2016.4805
37. Thapar A, Cooper M. Attention deficit hyperactivity disorder. *Lancet Lond Engl*.

2016;387(10024):1240-1250. doi:10.1016/S0140-6736(15)00238-X

38. Wei QW, Zhang JX, Scherpbier RW, et al. High prevalence of developmental delay among children under three years of age in poverty-stricken areas of China. *Public Health*. 2015;129(12):1610-1617. doi:10.1016/j.puhe.2015.07.036
39. Suchdev PS, Boivin MJ, Forsyth BW, Georgieff MK, Guerrant RL, Nelson CA. Assessment of Neurodevelopment, Nutrition, and Inflammation From Fetal Life to Adolescence in Low-Resource Settings. *Pediatrics*. 2017;139(Suppl 1):S23-S37. doi:10.1542/peds.2016-2828E
40. Haute Autorité de Santé - Trouble du spectre de l'autisme - Signes d'alerte, repérage, diagnostic et évaluation chez l'enfant et l'adolescent. Accessed March 1, 2018. https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_468812/fr/recommandations-pour-la-pratique-professionnelle-du-diagnostic-de-l-autisme
41. Revet A, Montastruc F, Raynaud J-P, Baricault B, Montastruc J-L, Lapeyre-Mestre M. Trends and Patterns of Antidepressant Use in French Children and Adolescents From 2009 to 2016: A Population-Based Study in the French Health Insurance Database. *J Clin Psychopharmacol*. 2018;38(4):327-335. doi:10.1097/JCP.0000000000000891
42. Les Enquêtes Nationales Périnatales - EPOPé. Accessed April 14, 2020. <http://www.xn--epop-inserm-ebb.fr/grandes-enquetes/enquetes-nationales-perinatales>
43. Oberlander TF, Gingrich JA, Ansorge MS. Sustained neurobehavioral effects of exposure to SSRI antidepressants during development: molecular to clinical evidence. *Clin Pharmacol Ther*. 2009;86(6):672-677. doi:10.1038/clpt.2009.201

Tables

Table 1: Characteristics of the case and control subjects

	Cases N=723		Controls N=4,924	
	<i>Sample size</i>	<i>N (%)</i>	<i>Sample size</i>	<i>N (%)</i>
Male gender	723	488(67.5)	4,924	2,369(48.1)
Prematurity (birth before 245 days of pregnancy)	723	50(7)	4,924	275(5.6)
Breastfed child	680	486(67.2)	4,580	3,301(67.0)
APGAR at 1 min ≤ 7	588	25(4)	4,162	204(4)
APGAR at 5 min ≤ 7	652	7(1)	4,468	45(1)
Pathology during the 1st week of life	667	57(8)	4,587	303(6.2)
Oxygen therapy during the first week of life	667	18(3)	4,587	116(2.4)
Abnormal hearing tests between 0 and 2 years of age	353	26(4)	1,919	82(2)
Congenital malformations	723	37(5)	4,924	89(2)
Mothers' level of education	342		2,411	
Primary school		6(2)		37(2)
High school		50(15)		305(13)
High school diploma level		83(24)		536(22.2)
Higher education		203(59.4)		1,533(63.6)
Mother has no profession	701	209(28.9)	4,695	1,204(24.5)
Father has no profession	624	94(13)	4,023	531(10.8)
Smoking during pregnancy	321	50(7)	1,995	283(5.7)
Multiple pregnancies	723	22(3)	4,924	152(3.1)
	<i>N</i>	<i>Mean$\pm$E-t</i>	<i>N</i>	<i>Mean$\pm$E-t</i>
Maternal age	723	30.8 $\pm$ 5.3	4,924	30.4 $\pm$ 4.9
Maternal parity	592	1.6 $\pm$ 0.77	4,055	1.7 $\pm$ 0.9
Head circumference at birth	620	34.3 $\pm$ 1.8	4,267	34.4 $\pm$ 1.7
Birth weight (g)	660	3,246.1 $\pm$ 544.1	4,540	3,278.2 $\pm$ 499.8
Birth height (cm)	626	48.9 $\pm$ 2.6	4,323	49.1 $\pm$ 2.3

Table 2: Psychomotor development items for case subjects (N=723)

Psychomotor development items	N (%)	Type of item
<i>At 9 months</i>		
Does not play Peek-a-boo (N=586)	88 (15)	<i>Non-motor</i>
Lack of limb motricity (N=594)	25 (4)	<i>Motor</i>
Does not point (N=586)	217 (37)	<i>Motor</i>
Does not respond to first name (N=596)	34 (6)	<i>Non-motor</i>
Does not grasp objects (N=593)	31 (5)	<i>Motor</i>
Does not move around (N=596)	170 (29)	<i>Motor</i>
Does not repeat syllables (N=597)	71 (12)	<i>Non-motor</i>
Does not sit without a prop (N=599)	43 (7)	<i>Motor</i>
<i>At 24 months</i>		
Does not understand a simple instruction (N=459)	18 (4)	<i>Non-motor</i>
Does not name pictures (N=457)	141 (31)	<i>Non-motor</i>
Does not stack objects (N=457)	21 (5)	<i>Motor</i>
Does not combine 2 words (N=458)	162 (35)	<i>Non-motor</i>
Is not walking (N=461)	10 (2)	<i>Motor</i>
Lack of symmetrical motricity in the 4 limbs (N=456)	17 (4)	<i>Motor</i>

Table 3: ATC classes to which the case and control subjects were exposed in utero

	ATC Classes	Cases N=723	Controls N=4,924	
		N (%)	N (%)	<i>p</i>
<i>A</i>	Alimentary Tract and Metabolism	614(84.9)	3,994(81.1)	0.012
<i>B</i>	Blood and Hematopoietic Organs	471(65.1)	3,085(62.6)	0.186
<i>C</i>	Cardiovascular System	112(15.5)	675(13.7)	0.193
<i>D</i>	Dermatological Drugs	343(47.4)	2,131(43.2)	0.034
<i>G</i>	Genitourinary System and Sex Hormones	253(35.0)	1,494 (30.3)	0.011
<i>H</i>	Systemic Hormones	203(28.1)	1,313(26.6)	0.417
<i>J</i>	General Systemic Anti-infectives	390(53.9)	2,421(49.1)	0.016
<i>L</i>	Antineoplastics and Immunomodulators	4(0.6)	9(0.2)	0.052
<i>M</i>	Musculoskeletal System	116(16.0)	603(12.2)	0.004
<i>N</i>	Nervous System (Excluding analgesics)	87(12)	341(6.9)	<.0001
	Nervous System (Including analgesics)	522(72.2)	3254(80.9)	0.0011
	Nervous System (Excluding acetaminophen)	133(18.4)	597(14.8)	<.0001
<i>P</i>	Antiparasitic Agents, Insecticides	47(7)	300(6.1)	0.666
<i>R</i>	Respiratory System	363(50.2)	2,350(47.7)	0.205
<i>S</i>	Sensory Organs	78(11)	495(10.0)	0.536

Table 4: Prenatal exposure of the case and control subjects to ATC Class N

ATC sub-classes		Pregnancy			Trimester 1			Trimester 2			Trimester 3		
		Cases	Controls		Cases	Controls		Cases	Controls		Cases	Controls	
		N (%)		<i>p</i>	N (%)		<i>p</i>	N (%)		<i>p</i>	N (%)		<i>p</i>
<i>N (Excluding analgesics)</i>		87(12)	341(6.9)	<.0001	61(8)	239(5)	<.0001	31(4)	112(2)	0.0013	34(5)	116(2)	0.0002
<i>N01</i>	Anesthetics	13(2)	78(2)		5(1)	40(1)		2(0.3)	16(0.3)		7(1)	31(1)	
<i>N03</i>	Anticonvulsants	6(1)	27(1)		6(1)	22(0.4)		5(1)	17(0.3)		5(1)	17(0.3)	
<i>N05</i>	Psycholeptics	59(8)	201(4.1)		40(6)	138(3)		18(3)	61(1)		21(3)	53(1)	
<i>N06</i>	Psychoanaleptics	23(3)	70(1)		20(3)	64(1)		13(2)	19(0.4)		9(1)	15(0.3)	
<i>N07</i>	Other	4(1)	18(0.4)		2(0.3)	16(0.3)		3(0.4)	13(0.3)		1(0.1)	9(0.2)	

Table 5: Gross and adjusted odds ratio calculated to compare prenatal nervous system drug exposure between the case and control subjects.

	Sample size (%)		Gross OR ^a (95% CI ^b)	Adjusted OR (95% CI)	Adjusted P value
	Cases	Controls			
Prenatal exposure to nervous system drugs	N=723 87(12%)	N=4924 341(7%)	2.07 [1.53;2.80]	2.12 [1.55;2.90] ^c	<.0001

^a OR: Odds Ratio

^b CI: Confidence interval,

^c Adjusted for gender, prematurity, congenital malformation, hearing impairment, maternal age and parity.

CHAPITRE 3

Description de l'exposition médicamenteuse depuis la conception jusqu'aux deux ans des enfants de la cohorte POMME

1. Contexte

Les deux études d'effets à long terme des médicaments présentées dans le deuxième chapitre s'intéressaient à des expositions pendant la vie intra-utérine. Pourtant, le processus de développement chez l'Homme perdure après la naissance. La petite enfance est une période de croissance et de développement intenses, au cours de laquelle l'exposition aux médicaments peut entraîner des effets indésirables à long terme. Par exemple, les corticostéroïdes peuvent entraîner un retard de croissance et les rétinoïdes sont associés à un épaissement des os longs et à une ossification prématurée.⁶² Jusqu'à présent, les études d'utilisation des médicaments ont été conduites soit sur les femmes enceintes soit sur les enfants, mais aucune étude n'a décrit l'exposition médicamenteuse en début de vie, c'est-à-dire pendant la vie intra-utérine et pendant l'enfance. En effet, l'exposition aux médicaments commence dès le jour de la conception, et par conséquent, la vie prénatale et la petite enfance doivent donc être considérées comme un continuum.⁶³ La cohorte POMME, puisqu'elle contient des données sur l'exposition médicamenteuse pendant la vie prénatale et pendant la petite enfance, est un outil précieux pour étudier l'exposition aux médicaments pendant cette période décisive de «vie précoce».

L'objectif de cette étude était de décrire et comparer l'exposition médicamenteuse, depuis la conception jusqu'à l'âge de deux ans, des enfants de la cohorte POMME-2010 et de ceux de la cohorte POMME-2015.

2. Evolution (2010-2015) de l'exposition médicamenteuse pendant les périodes précoces de la vie : une étude dans la cohorte POMME (Résumé de la publication n°5)

Les conséquences à long terme de l'exposition aux médicaments pendant l'enfance ou la vie prénatale sont une source de préoccupation grandissante. Cependant, aucune étude d'utilisation n'a décrit l'exposition médicamenteuse en début de vie, incluant la vie prénatale.

Plusieurs recommandations d'utilisation des médicaments ayant été formulées en pédiatrie dans les années 2010 en France, cette étude avait pour objectif de décrire l'évolution, entre 2010 et 2015, de l'exposition des enfants aux médicaments, depuis le jour de la conception jusqu'à l'âge de deux ans.

L'étude a été conduite au sein de la cohorte POMME (PrescriptiOn-Médicaments-Mères-Enfants). Les enfants nés en Haute-Garonne entre 2010 et 2011 ont été inclus dans POMME-2010 et ceux nés entre 2015 et 2016 dans POMME-2015. La cohorte contient des données concernant : i) les médicaments prescrits et remboursés aux enfants et à leurs mères pendant la grossesse et ii) les certificats de santé à la naissance, puis à 9 et 24 mois. POMME-2010 et POMME-2015 comptent respectivement 8372 et 10459 enfants.

Dans les deux cohortes, les classes ATC auxquelles les enfants ont été le plus exposés étaient, pendant la vie intra-utérine, « voies digestives et métabolisme » (82,3% en 2010 et 81,0% en 2015) et pendant l'enfance « anti-infectieux » (99,0% en 2010 et 96,4% en 2015). Globalement, les enfants de POMME-2015 étaient exposés à moins de médicaments que les enfants de POMME-2010, que ce soit pendant la période prénatale (9,8 contre 8,4, $p < 0,0001$) que pendant l'enfance (26,7 contre 20,3, $p < 0,0001$). La couverture vaccinale a diminué entre 2010 et 2015.

Il s'agit de la première étude décrivant l'exposition aux médicaments chez les enfants en considérant la vie prénatale et la petite enfance comme un continuum.

3. Publication n°5

Title: Trends in medication exposure in early life, 2010-2015: a study using the French POMME cohort

Justine Benevent^a, Caroline Hurault-Delarue^a, Mélanie Araujo^a, Agnès Sommet^a, Isabelle Lacroix^a, Christine Damase-Michel^a

Affiliations:

^a Laboratoire de Pharmacologie Médicale et Clinique, Faculté de Médecine de Toulouse, Toulouse, France ;

Service de Pharmacologie Médicale et Clinique, Centre Régional de Pharmacovigilance, Pharmacoépidémiologie et d'information sur le médicament, Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse, Toulouse, France ;

INSERM UMR 1027, Faculté de Médecine de Toulouse, Toulouse, France ;

CIC 1436, Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse, Toulouse, France

Corresponding author:

Justine Benevent, Service de Pharmacologie Médicale et Clinique, Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse, 37 allées Jules Guesde, 31000 Toulouse, France

Phone: +33561145656 Mail : justine.benevent@univ-tlse3.fr

Short title: Trends in medication exposure in early life, 2010-2015

Conflicts of Interest: The authors have no conflict of interest relevant to this article to disclose.

Financial Disclosure: The authors have no financial relationship relevant to this article to disclose.

Funding: No source of funding was used to assist in the realization of this study.

Abbreviations:

POMME: PrescriptiOn-Médicaments-Mères-Enfants

ATC: Anatomical Therapeutic Chemical

Article Summary: Using the French cohort POMME, this study examines trends (2010-2015) in medication prescription in children, from prenatal life until the age of two.

What's Known on This Subject:

Medication exposure during childhood or prenatal life may lead to long term adverse effects. So far, studies have focused on either pregnant women or children, but no study has described medication exposure in overall early life.

What This Study Adds:

This is the first study describing medication exposure in children considering prenatal life and infancy as a continuum. It highlights a substantial decrease in medication prescription between 2010 and 2015.

Contributors' Statement:

Dr Benevent conceptualized and designed the study, collected data, carried out the analyses and interpretation of data, drafted the initial manuscript, and reviewed and revised the manuscript.

Dr Damase-Michel conceptualized and designed the study, coordinated and supervised data collection and analyses, contributed to interpretation of data and critically reviewed the manuscript for important intellectual content.

Dr Lacroix and Prof Sommet conceptualized the study, contributed to interpretation of data and reviewed and revised the manuscript.

Dr Delarue-Hurault and Ms Araujo collected data, contributed to interpretation of data and reviewed and revised the manuscript.

All authors approved the final manuscript as submitted and agree to be accountable for all aspects of the work.

Abstract

Background and Objectives

Concerns have raised about long-term consequences of medication exposure during childhood or prenatal life. However, no drug utilization study has been published focusing on this period as a continuum. This study aimed to describe the evolution, between 2010 and 2015, of children medication exposure, from the day of conception until the age of two, considering this period as a continuum.

Methods

A descriptive study was conducted using the French POMME cohort (PrescriptiOn-Médicaments-Mères-Enfants). Children born in Haute-Garonne, between 2010 and 2011 are included in POMME-2010 and those born between 2015 and 2016 are included in POMME-2015. Data included i) medications prescribed and reimbursed to children and to their mothers during pregnancy and ii) health certificates at birth, 9 and 24 months. POMME-2010 and POMME-2015 include respectively 8372 and 10459 children.

Results

Regardless of year of birth, ATC classes the children were mostly exposed to were “Alimentary tract and metabolism” during intrauterine life (82.3% in 2010 and 81.0% in 2015) and “Anti-infectives” during the infant period (99.0% in 2010 and 96.4% in 2015). On average, children in POMME-2015 were exposed to less medications than children in POMME-2010, both during prenatal life (9.8 *versus* 8.4, $p < 0.0001$) and childhood (26.7 *versus* 20.3, $p < 0.0001$). Vaccination coverage decreased between 2010 and 2015. A significant prescription decrease was observed with codeine (6.5% in 2010 *versus* 0.1% in 2015).

Conclusions

This is the first study describing medication exposure in children considering prenatal life and infancy as a continuum.

Keyword

Fetus/Newborn Infant; Epidemiology; Pharmacology

1. INTRODUCTION

Drug utilization studies in children are sparse and the majority has been published several years ago.¹⁻⁷ Recent data about medication prescriptions in the pediatric population are rare, since most of the studies have assessed specific medication prescriptions, such as opioids, antibiotics or psychotropics.⁸⁻¹² No study has focused on medication prescription in children under two years of age, whereas this age group appears to be the most exposed to medication prescriptions.⁶

Early childhood is a period of intense growth and development, during which medication exposure may lead to long term adverse effects. For example, corticosteroids may lead to growth retardation and retinoids are associated with long bone thickening and premature ossification.¹³ However, child development does not begin at birth and it is important to consider prenatal life. Indeed, long term effects have also been identified after medication exposure during intrauterine life. For instance, prenatal exposure to valproic acid has been shown to be associated with childhood autism and exposure to diethylstilbestrol during pregnancy increases the risk of cancers in the offspring.^{14,15} So far, drug utilization studies have only focused on either pregnant women or children, but no study has described medication exposure in overall early life, which begins at conception and continues during childhood. Medication exposure starts from the day of conception, therefore prenatal life and infancy should be considered as a continuum.¹⁶ The POMME cohort is a valuable tool to study medication exposure during this “early life” period since it offers the advantage of holding data about medication exposure during both prenatal life and infancy.

This study aimed to describe the evolution, between 2010 and 2015, of children medication exposure, from the day of conception until the age of two, considering this period as a continuum.

2. METHODS

2.1 Data source

The study was conducted using the French cohort POMME (PrescriptiOn Médicaments Mères Enfants). A description of the POMME cohort has been published previously.¹⁷ Shortly, POMME holds anonymous information about children, from the first day of intra-uterine life and during childhood. POMME comprises a) data about medicines and medical care prescriptions and reimbursements to children and mothers during pregnancy provided by the French Health Insurance Database and (b) data from children's certificates filled out during the compulsory medical examinations at birth, 9 and 24 months provided by the Mother and Child Protection Centre Database. Children born to women covered by the French Health Insurance System in Haute-Garonne (south-west France), between July 2010 and June 2011 are included in POMME-2010 and those born between the 1st of July 2015 and the 30th of June 2016 are included in POMME-2015.

2.2 Study design and population

We conducted a descriptive study of children drug exposure from the first day of prenatal life until the age of two in POMME-2010 and POMME-2015. In the POMME-2010 cohort, available data relate to children up to the age of 7, but we only considered data related to children until the age of 2 in order to have the same follow-up period in the two cohorts. A total of 8372 children are included in POMME-2010 and 10459 in POMME-2015.

2.3 Data analysis

First, children characteristics were described: sex, preterm birth (<37 weeks of amenorrhea), breastfed status, APGAR scores, anthropometric data (head circumference, weight and height) and pathologies during the first week of life. Congenital anomalies were

assessed according to the EUROCAT classification (which considers major congenital malformations according to the International Classification of Diseases 10th Revision classification). Then, parental characteristics such as maternal age, parity, maternal education level and parent profession were described.

To compare the results to published data, two periods were analyzed separately: the prenatal life and the childhood period. The prenatal life was stratified into 3 groups according to the pregnancy trimesters and the childhood period was stratified into 4 groups: 0-6 months, 6-12 months, 12-18 months and 18-24 months or into 2 groups (according to the Food and Drug Administration): newborn [0 -1 month[and infant [1-24 months[.¹⁸

Average numbers of different drugs prescribed and reimbursed to children were calculated according to the period, among children who received at least one prescription during the period, and were compared between POMME-2010 and POMME-2015 using the Student or the Wilcoxon test.

Drug exposure was described according to the Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification. For each cohort, the prescription rate of a specific class was calculated by dividing the number of children who were dispensed at least one medication of the class by the number of children included in each cohort. Prescription rates were calculated according to the period (prenatal or childhood period), and according to the trimester during prenatal life and to age-group during childhood. The prevalence of drug exposure was compared between POMME-2010 and POMME-2015 using the χ^2 test. To focus on antibiotic exposure, the percentages of children exposed to the subclass J01 (Antibacterials for systemic use) were calculated.

Percentages of children exposed at least once to each vaccine according to the strain were described in order to assess the vaccination coverage. Finally, medication concerned by

the French Agency recommendations in pediatrics, between 2010 and 2015, were identified and prescription rates of these medications were described specifically.

Continuous variables were defined as means ($\pm$ standard deviation) while qualitative variables as absolute number and percentages. Analyses were performed using SAS® 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).

2.4 Ethics committee approval

The study was approved by the French Data Protection Agency (CNIL, DR-2013-060).

3. RESULTS

3.1 Children and parent characteristics

Table 1 shows children characteristics at birth and at 9 months. In both cohorts, slightly more than half of the children were boys (50.7% in POMME-2010 and 51.0% in POMME-2015), about 6% were born prematurely and the two-thirds were breastfed. Percentages of children with an APGAR score ≤ 7 increased between 2010 and 2015 (4.5% and 6.3% respectively) as well as percentages of children with at least one pathology (7.0% and 9.2%).

Congenital anomalies observed among children in POMME-2010 and POMME-2015 are presented in table 2. Anomaly rate was 167.2/10,000 in 2010 and 186.4/10,000 in 2015. The three most prevalent congenital anomalies in both cohorts were congenital heart defects, limb anomalies and genital anomalies.

Parental socio-demographic characteristics are presented in table 3. Maternal average age was 30.6 years in 2010 and 31.0 in 2015. Parity and maternal education level remain stable

over the period. However, there was a substantial increase in percentages of mothers and fathers without a profession in 2015.

3.2 Children medication exposure

Number of medications the children were exposed to

Children were prescribed and reimbursed less medications during both prenatal life and early childhood in the POMME-2015 cohort than in the POMME-2010 cohort. In 2010, they received on average 9.8 ± 6.2 medication during prenatal life whereas children born in 2015 received on average 8.4 ± 5.3 medications ($p < 0.0001$). In childhood (0 to 24 months), children included in the POMME-2010 cohort received on average 26.7 ± 9.1 medications while children in the POMME-2015 cohort received on average 20.3 ± 8.1 medications ($p < 0.0001$). Figure 1 presents the average numbers of medications prescribed and reimbursed to the children since their prenatal life, according to their age.

Most frequently prescribed medications

The 10 most frequently prescribed drugs (excluding vaccines) in children during prenatal life and in childhood in the two cohorts are presented in table 4. Acetaminophen ranked first in the four lists. Prescriptions decreased over the period except for iron, folic acid and cholecalciferol during prenatal life.

Medication use in children according to anatomical classes (first ATC level)

Figure 2 presents the percentages of children who were prescribed at least one medication according to ATC classes and to age periods as defined by the Food and Drug Administration.

During prenatal life, regardless of year of birth, medications for the digestive system were the most commonly used during intrauterine life (82.3% of the children exposed in POMME-2010 *versus* 81.0% in POMME-2015). About two thirds of the children were prenatally exposed to medications for the nervous system (67.1% in POMME-2010 and 64.1% in POMME-2015).

Overall, the percentages of exposed children were lower in 2015 than in 2010. Yet, two classes increased during this period: i) “Blood and blood forming organs” (63.6% in 2010 and 76.1% in 2015, $p<0.0001$) owing an increasing prescription of iron and ii) “Systemic hormonal preparations” (17.1% in 2010 and 18.8% in 2015, $p=0.002$), due to an increase in thyroid medication prescription. Regarding the first trimester of gestation, which is the risk period for medication teratogenic effect, the majority of ATC classes decreased between 2010 and 2015, except those of drugs for blood and blood forming organs (30.2% in POMME-2010 versus 45.0% in POMME-2015, $p<0.0001$).

During the newborn period, prescription decrease occurred for all the ATC classes, especially for medication for the digestive system (74.8% of the newborn exposed in POMME-2010 against 32.7% in POMME-2015, $p<0.0001$) and dermatological drugs (59.3% and 40.3% respectively, $p<0.0001$).

During the infant period, the three ATC classes the children were mostly exposed to were: i) anti-infective (99.0% of the children in 2010 and 96.4% in 2015, $p<0.0001$), ii) alimentary tract (98.0% and 89.7%, $p<0.0001$) and iii) respiratory system (91.9% and 83.3%, $p<0.0001$). A substantial decrease in prescription was observed for drugs for blood and blood forming organs (29.3% in POMME-2010 and 12.4% in POMME-2015, $p<0.0001$) and for drugs for musculo-skeletal system (82.5% in 2010 versus 64.2% in 2015, $p<0.0001$).

Antibiotic exposure

Antibiotics prescription decreased between 2010 and 2015: the percentages of children exposed at least to one medication belonging to the ATC class J01 (Antibacterials for systemic use) in the POMME-2010 and POMME-2015 cohorts were: 41.8% and 35.8% ($p<0.0001$) respectively during prenatal life and 85.2% and 76.3% ($p<0.0001$) respectively between 0 and 24 months. The list for the 8 most frequently prescribed antibiotics to the children between 0

and 24 months in the two cohorts is presented in table 5. The only antibiotic which prescription rate increased between 2010 and 2015 is amoxicillin (47.3% of the children exposed in POMME-2010 and 57.4% in POMME-2015).

Vaccine exposure

Table 6 presents the percentages of children exposed at least once to vaccines according to the strain. Vaccination coverage decreased between 2010 and 2015: 97.3% of the child were prescribed the Diphteria-Pertussis-Tetanus-Poliomyelitis vaccine in 2010 versus 86.4% in 2015 and 88.4% were prescribed the Measles-Mumps-Rubella vaccine in 2010 versus 81.6% in 2015.

Medications on which recommendations were issued between 2010 and 2015

Between 2010 and 2015, several recommendations were made by the French National Health Agency regarding drug prescription in pediatrics. Medication concerned were: 1st generation H1 antihistamine and fenspiride, pholcodine, suppositories containing terpene derivatives, metoclopramide and codeine.^{19–23} Figure 3 represents the historical timeline of these recommendations.

Table 7 presents prescription rates of the drugs concerned by the recommendations in the POMME-2010 and POMME-2015 cohorts. The most significant prescription decreases were observed with codeine (6.5% of the children exposed in POMME-2010 and 0.1% in POMME-2015) and oxomemazine (5.5% and 2.4% respectively).

4. DISCUSSION

A substantial decrease in average numbers of different medications prescribed to children from prenatal life until two years of age was observed between the children included in the POMME-2010 cohort and those included in the POMME-2015 cohort. Regardless of the cohort, the ATC classes the children were mostly exposed to were “Alimentary tract and metabolism” during intrauterine life and “Anti-infectives” during the infant period. Although

drug prescription during the first trimester of gestation decreased between 2010 and 2015, congenital anomaly rate slightly increased during this period: 167.2 for 10,000 in POMME-2010 and 186.4 in POMME-2015.

This description of medication exposure in children is limited to medications that are prescribed, delivered and reimbursed for patients. Therefore, information on drugs prescribed during hospitalizations is not available. More significantly, medications that are not eligible for reimbursement, whether prescribed or self-medicated, are not captured in the POMME cohorts. Concerning drugs for which medical prescription is optional, available data in POMME relate only to the dispensing after a medical prescription. Nevertheless, given the special features of studied population (pregnant women and children under 2 years of age), expected self-medication is rather low, but difficult to estimate.^{4,24–28}

Over the study period, only four medications were removed from the French list of drugs eligible for reimbursement.²⁹ Excluding these medications from analysis does not change the results. Consequently, the decrease in medication prescription observed in pregnant women and children between 2010 and 2015 does not result of medication delisting.

The POMME cohorts appear to be a representative sample of French live births because children characteristics are similar to those of the children included in the French national perinatal survey, that was published in 2010 (see table in Supplementary Information).³⁰

Interestingly, a small increase in congenital anomaly rates among children included in the POMME cohorts was observed between 2010 and 2015, whereas medication prescriptions in the mothers during the first trimester decreased. Congenital anomalies may therefore be probably caused by many other factors than prenatal medication exposure, which represents about less than 5% of congenital defects of known etiology.³¹ Overall, children health status at birth was also worse in 2015 compared to 2010. Although POMME is not appropriate to study the underlying causes of this finding, it is a concern that requires further attention. In this study,

a significant increase in the rate of parents without profession was observed, which could reflect a lower socio-economic level. Moreover, we observed a decrease in medication exposure during prenatal life and infancy whereas children health status worsened, thus pointing to a need for considering the balance benefits/risks of medication in early life.

The present study is innovative since it is the first one providing an overview of medication exposure from the conception until the age of two, considering this “early childhood period” as a continuum. Our results about medication exposure during prenatal life can be compared to those of the study conducted by Demailly *et al.*, that provides a French nationwide overview of drug prescription during pregnancy between 2011 and 2014.³² As in this national study, we observed decreases in prescriptions of antibacterials for systemic use and of medications that belong to the “Respiratory system” ATC class (in particular Cough and cold preparations), and increases in prescriptions of antianemic preparations and of medications that belong to the “Systemic hormonal preparations” ATC class (in particular Corticosteroids).

Overall, studies assessing medication prescription in children under two years of age are scarce and have been published several years ago. In France, Bénard-Laribièrre *et al.* conducted in 2011 a cross-sectional population-based study of pediatric medication use in outpatients⁶, using the EGB (Echantillon Généraliste des Bénéficiaires) database, that is a 1/97th sample of French insured persons.³³ As in the POMME cohorts, the most commonly prescribed anatomical class in children <2 years was “alimentary tract and metabolism”.

Tomlin *et al.* recently conducted a study providing an overview of medicine prescription in New Zealand children (0-18 years old) and assessing changing patterns in use from 2010 to 2015.³⁴ They found that the proportion of children using any medicine increased between 2010 and 2015, but this concerned children between 0 and 18 years old. This result was not presented according to age groups and we cannot precisely know trends in prescriptions in children <2 years. Nonetheless, as in our study, there was a significant decrease in the use of antibiotics.

Between 0 and 24 months, prescriptions decreased for the majority of antibiotics, except for amoxicillin. This decrease is consistent with studies conducted in the United-States³⁵ and in the Netherlands.³⁶ The reduction in antibiotic expenditure prescriptions may be due to antibiotic stewardship, which began in the 2000s.^{37,38} In France, in 2014, the Health Agency (*Haute Autorité de Santé*) issued a recommendation in order to avoid inappropriate antibiotic prescriptions in adults.³⁹ Antimicrobial stewardship programs in pediatrics are limited.⁴⁰ Yet, children frequently receive antibiotics and contribute in the selection for antimicrobial-resistant strains.⁴¹ In this study, we observed an encouraging decrease in children early life exposure to “Antibiotics for systemic use” between 2010 and 2015. This decrease may also results in less long term effects, such as asthma, caused by these medications through their impacts on the composition of the human gut microbiota⁴². However, more than one third of the children remained prenatally exposed to antibiotics, which emphasizes the importance of considering medication exposure during prenatal life and childhood as a continuum.

In accordance with several studies^{2,4,32}, acetaminophen is the most commonly used medication in pregnant women and children over the study period. Although many studies raise concerns about the short- and long-term safety of acetaminophen use during pregnancy^{43–46}, it remains to this day the safest analgesic and antipyretic medication during pregnancy.

Vaccination coverage decrease cannot be explained by changes in the French immunization schedule between 2010 and 2015 because only minor amendments were made over this period.⁴⁷ Thus, the percentages of children receiving at least one dose of each vaccine according to the strain were not supposed to change between 2010 and 2015.

Several recommendations were made by the French health agency between 2010 and 2015 concerning medication prescribed in pediatrics. Among them, the most significant prescription decrease was observed with codeine. The trends observed in the present study are consistent with other European and American studies^{48–50}

5. CONCLUSION

To our knowledge, this is the first study describing medication exposure in children considering prenatal life and infancy as a continuum. In recent times the concept of “early life exposure” emerged in the context of medication safety studies.^{42,51,52} Some studies have been performed in the purpose of assessing medication long term effects after “early life exposure”, which corresponded to prenatal life and infancy until about 5 years of age. Indeed, the life starts at conception and both prenatal life and infancy are pivotal moments in human development. Birth should not be considered as the beginning of life, but only as an event occurring during early life.¹⁶ This descriptive study is a useful first step in early life medication exposure assessment. The POMME cohorts provide a valuable opportunity to monitor infant’s medication exposure from the beginning of prenatal life.

Acknowledgements

We thank our data providers, who made anonymized data available for our research institution: the French Health Insurance System of Haute-Garonne and the Mother and Child Protection Center of Haute-Garonne

References

1. Sturkenboom MCJM, Verhamme KMC, Nicolosi A, et al. Drug use in children: cohort study in three European countries. *BMJ*. 2008;337:a2245. doi:10.1136/bmj.a2245
2. Clavenna A, Bonati M. Drug prescriptions to outpatient children: a review of the literature. *Eur J Clin Pharmacol*. 2009;65(8):749-755. doi:10.1007/s00228-009-0679-7
3. Clavenna A, Berti A, Gualandi L, Rossi E, De Rosa M, Bonati M. Drug utilisation profile in the Italian paediatric population. *Eur J Pediatr*. 2009;168(2):173-180. doi:10.1007/s00431-008-0725-y
4. Ylinen S, Hämeen-Anttila K, Sepponen K, Lindblad AK, Ahonen R. The use of prescription medicines and self-medication among children--a population-based study in Finland. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2010;19(10):1000-1008. doi:10.1002/pds.1963
5. Zhang T, Smith MA, Camp PG, Shajari S, MacLeod SM, Carleton BC. Prescription drug dispensing profiles for one million children: a population-based analysis. *Eur J Clin Pharmacol*. 2013;69(3):581-588. doi:10.1007/s00228-012-1343-1
6. Bénard-Larivière A, Jové J, Lassalle R, Robinson P, Droz-Perroteau C, Noize P. Drug use in French children: a population-based study. *Arch Dis Child*. 2015;100(10):960-965. doi:10.1136/archdischild-2014-307224
7. Chai G, Governale L, McMahon AW, Trinidad JP, Staffa J, Murphy D. Trends of outpatient prescription drug utilization in US children, 2002-2010. *Pediatrics*. 2012;130(1):23-31. doi:10.1542/peds.2011-2879
8. Allen JD, Casavant MJ, Spiller HA, Chounthirath T, Hodges NL, Smith GA. Prescription Opioid Exposures Among Children and Adolescents in the United States: 2000-2015. *Pediatrics*. 2017;139(4). doi:10.1542/peds.2016-3382
9. Pottegård A, Broe A, Aabenhus R, Bjerrum L, Hallas J, Damkier P. Use of antibiotics in children: a Danish nationwide drug utilization study. *Pediatr Infect Dis J*. 2015;34(2):e16-22. doi:10.1097/INF.0000000000000519
10. Finkelstein JA, Raebel MA, Nordin JD, Lakoma M, Young JG. Trends in Outpatient Antibiotic Use in 3 Health Plans. *Pediatrics*. 2019;143(1). doi:10.1542/peds.2018-1259
11. Acquaviva E, Legleye S, Auleley GR, Deligne J, Carel D, Falissard B B. Psychotropic medication in the French child and adolescent population: prevalence estimation from health insurance data and national self-report survey data. *BMC Psychiatry*. 2009;9:72. doi:10.1186/1471-244X-9-72
12. Pringsheim T, Stewart DG, Chan P, Tehrani A, Patten SB. The Pharmacoepidemiology of Psychotropic Medication Use in Canadian Children from 2012 to 2016. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2019;29(10):740-745. doi:10.1089/cap.2019.0018
13. Bouquet É, Star K, Jonville-Béra AP, Durrieu G. Pharmacovigilance in pediatrics. *Therapie*. 2018;73(2):171-180. doi:10.1016/j.therap.2017.11.012

14. Christensen J, Pedersen L, Sun Y, Dreier JW, Brikell I, Dalgaard S. Association of Prenatal Exposure to Valproate and Other Antiepileptic Drugs With Risk for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Offspring. *JAMA Netw Open*. 2019;2(1):e186606. doi:10.1001/jamanetworkopen.2018.6606
15. Laronda MM, Unno K, Butler LM, Kurita T. The development of cervical and vaginal adenosis as a result of diethylstilbestrol exposure in utero. *Differ Res Biol Divers*. 2012;84(3):252-260. doi:10.1016/j.diff.2012.05.004
16. Villar J, Papageorgiou AT, Pang R, et al. Monitoring human growth and development: a continuum from the womb to the classroom. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;213(4):494-499. doi:10.1016/j.ajog.2015.07.002
17. Benevent J, Hurault-Delarue C, Araujo M, Montastruc J-L, Lacroix I, Damase-Michel C. POMME: The New Cohort to Evaluate Long-Term Effects After Prenatal Medicine Exposure. *Drug Saf*. 2019;42(1):45-54. doi:10.1007/s40264-018-0712-9
18. Health C for D and R. Pediatric Medical Devices. *FDA*. Published online September 7, 2019. Accessed April 14, 2020. <https://www.fda.gov/medical-devices/products-and-medical-procedures/pediatric-medical-devices>
19. Contre-indication chez le nourrisson de moins de 2 ans des spécialités antihistaminiques H1 de 1ère génération et du fenspiride, utilisées dans le traitement de la toux - Lettre aux professionnels de santé - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Accessed April 18, 2020. <https://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Contre-indication-chez-le-nourrisson-de-moins-de-2-ans-des-specialites-antihistaminiques-H1-de-1ere-generation-et-du-fenspiride-utilisees-dans-le-traitement-de-la-toux-Lettre-aux-professionnels-de-sante>
20. Information importante de pharmacovigilance relative au rôle potentiel de la pholcodine dans la sensibilisation aux curares. :2.
21. Contre-indication des suppositoires contenant des dérivés terpéniques chez les enfants de moins de 30 mois et les enfants ayant des antécédents d'épilepsie ou de convulsion fébrile - Lettre aux professionnels de santé - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Accessed April 18, 2020. <https://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Contre-indication-des-suppositoires-contenant-des-derives-terpeniques-chez-les-enfants-de-moins-de-30-mois-et-les-enfants-ayant-des-antecedents-d-epilepsie-ou-de-convulsion-febrile-Lettre-aux-professionnels-de-sante>
22. Contre-indication des spécialités à base de métoclopramide (Primpéran® et génériques) chez l'enfant et l'adolescent et renforcement des informations sur les risques neurologiques et cardiovasculaires - Lettre aux professionnels de santé - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Accessed April 18, 2020. <https://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Contre-indication-des-specialites-a-base-de-metoclopramide-Primperan-R-et-generiques-chez-l-enfant-et-l-adolescent-et-renforcement-des-informations-sur-les-risques-neurologiques-et-cardiovasculaires-Lettre-aux-professionnels-de-sante>

23. Médicaments contenant du diclofénac, de l'hydroxyéthylamidon, de la codéine (pour l'enfant) et solutions pour nutrition parentérale pour prématurés - Retour d'information sur le PRAC - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Accessed April 18, 2020. <https://ansm.sante.fr/S-informer/Travaux-de-l-Agence-Europeenne-des-Medicaments-EMA-Comite-pour-l-evaluation-des-risques-en-matiere-de-pharmacovigilance-PRAC/Medicaments-contenant-du-diclofenac-de-l-hydroxyethylamidon-de-la-codeine-pour-l-enfant-et-solutions-pour-nutrition-parenterale-pour-prematures-Retour-d-information-sur-le-PRAC>
24. Pisa FE, Casetta A, Clagnan E, Michelesio E, Vecchi Brumatti L, Barbone F. Medication use during pregnancy, gestational age and date of delivery: agreement between maternal self-reports and health database information in a cohort. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2015;15:310. doi:10.1186/s12884-015-0745-3
25. Cheung K, El Marroun H, Elfrink ME, Jaddoe VWV, Visser LE, Stricker BHC. The concordance between self-reported medication use and pharmacy records in pregnant women. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2017;26(9):1119-1125. doi:10.1002/pds.4264
26. Martín-Pérez M, López De Andrés A, Barcenilla González MÁ, et al. Parental administration of over-the-counter medication to Spanish children: A population-based national study. *J Spec Pediatr Nurs JSPN*. 2016;21(2):64-73. doi:10.1111/jspn.12141
27. Escourrou B, Bouville B, Bismuth M, Durrieu G, Oustric S. [Self-medication in children by parents: a real risk? A cross-sectional descriptive study]. *Rev Prat*. 2010;60(6 Suppl):27-34.
28. Pereira FSVT, Bucarechi F, Stephan C, Cordeiro R. Self-medication in children and adolescents. *J Pediatr (Rio J)*. 2007;83(5):453-458. doi:10.2223/JPED.1703
29. *Arrêté Du 30 Septembre 2011 Portant Radiation de Spécialités Pharmaceutiques de La Liste Mentionnée Au Premier Alinéa de l'article L. 162-17 Du Code de La Sécurité Sociale*.
30. Les Enquêtes Nationales Périnatales - EPOPé. Accessed April 14, 2020. <http://www.xn--epop-inserm-ebb.fr/grandes-enquetes/enquetes-nationales-perinatales>
31. Dolk H, Loane M, Garne E. The prevalence of congenital anomalies in Europe. *Adv Exp Med Biol*. 2010;686:349-364. doi:10.1007/978-90-481-9485-8_20
32. 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(9):1126-1134. doi:10.1002/pds.4265
33. Bezin J, Duong M, Lassalle R, et al. The national healthcare system claims databases in France, SNIIRAM and EGB: Powerful tools for pharmacoepidemiology. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2017;26(8):954-962. doi:10.1002/pds.4233
34. Tomlin AM, Woods DJ, Lloyd HS, Tilyard MW. Trends in Outpatient Prescription Medicine Use in New Zealand Children 2010-2015: A National Population-Based Study. *Paediatr Drugs*. 2018;20(5):465-474. doi:10.1007/s40272-018-0303-3

35. Suda KJ, Hicks LA, Roberts RM, Hunkler RJ, Matusiak LM, Schumock GT. Antibiotic Expenditures by Medication, Class, and Healthcare Setting in the United States, 2010-2015. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2018;66(2):185-190. doi:10.1093/cid/cix773
36. Quaak CH, Cové E, Driessen GJ, Tramper-Stranders GA. Trends in paediatric inpatient antibiotic therapy in a secondary care setting. *Eur J Pediatr*. 2018;177(8):1271-1278. doi:10.1007/s00431-018-3185-z
37. de Man P, Verhoeven BA, Verbrugh HA, Vos MC, van den Anker JN. An antibiotic policy to prevent emergence of resistant bacilli. *Lancet Lond Engl*. 2000;355(9208):973-978. doi:10.1016/s0140-6736(00)90015-1
38. Huttner A, Harbarth S, Carlet J, et al. Antimicrobial resistance: a global view from the 2013 World Healthcare-Associated Infections Forum. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2013;2:31. doi:10.1186/2047-2994-2-31
39. Principes généraux et conseils de prescription des antibiotiques en premier recours. Haute Autorité de Santé. Accessed April 18, 2020. https://www.has-sante.fr/jcms/c_1723138/fr/principes-generaux-et-conseils-de-prescription-des-antibiotiques-en-premier-recours
40. Smith MJ, Gerber JS, Hersh AL. Inpatient Antimicrobial Stewardship in Pediatrics: A Systematic Review. *J Pediatr Infect Dis Soc*. 2015;4(4):e127-135. doi:10.1093/jpids/piu141
41. Bielicki J, Lundin R, Patel S, Paulus S. Antimicrobial stewardship for neonates and children: a global approach. *Pediatr Infect Dis J*. 2015;34(3):311-313. doi:10.1097/INF.0000000000000621
42. Yoshida S, Ide K, Takeuchi M, Kawakami K. Prenatal and early-life antibiotic use and risk of childhood asthma: A retrospective cohort study. *Pediatr Allergy Immunol Off Publ Eur Soc Pediatr Allergy Immunol*. 2018;29(5):490-495. doi:10.1111/pai.12902
43. Ystrom E, Gustavson K, Brandlistuen RE, et al. Prenatal Exposure to Acetaminophen and Risk of ADHD. *Pediatrics*. 2017;140(5). doi:10.1542/peds.2016-3840
44. Schierz IAM, Giuffrè M, Piro E, La Placa S, Corsello G. A Case of Cardiomyopathy Due to Premature Ductus Arteriosus Closure: The Flip Side of Paracetamol. *Pediatrics*. 2018;141(2). doi:10.1542/peds.2016-3850
45. Jensen MS, Rebordosa C, Thulstrup AM, et al. Maternal use of acetaminophen, ibuprofen, and acetylsalicylic acid during pregnancy and risk of cryptorchidism. *Epidemiol Camb Mass*. 2010;21(6):779-785. doi:10.1097/EDE.0b013e3181f20bed
46. Fan G, Wang B, Liu C, Li D. Prenatal paracetamol use and asthma in childhood: A systematic review and meta-analysis. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2017;45(6):528-533. doi:10.1016/j.aller.2016.10.014
47. DGS_Anne.M, DICOM_Jocelyne.M, DGS_Anne.M, DICOM_Jocelyne.M. Le calendrier des vaccinations. Ministère des Solidarités et de la Santé. Published April 15,

2020. Accessed April 15, 2020. <http://solidarites-sante.gouv.fr/prevention-en-sante/preserver-sa-sante/vaccination/calendrier-vaccinal>

48. Hedenmalm K, Blake K, Donegan K, et al. A European multicentre drug utilisation study of the impact of regulatory measures on prescribing of codeine for pain in children. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2019;28(8):1086-1096. doi:10.1002/pds.4836
49. Chua K-P, Shrimme MG, Conti RM. Effect of FDA Investigation on Opioid Prescribing to Children After Tonsillectomy/Adenoidectomy. *Pediatrics.* 2017;140(6). doi:10.1542/peds.2017-1765
50. Alm F, Jaensson M, Lundeberg S, Ericsson E. Adherence to Swedish guidelines for pain treatment in relation to pediatric tonsil surgery: A survey of the multidisciplinary team. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2017;101:123-131. doi:10.1016/j.ijporl.2017.07.040
51. Poulsen MN, Pollak J, Bailey-Davis L, Hirsch AG, Glass TA, Schwartz BS. Associations of prenatal and childhood antibiotic use with child body mass index at age 3 years. *Obes Silver Spring Md.* 2017;25(2):438-444. doi:10.1002/oby.21719
52. Cheelo M, Lodge CJ, Dharmage SC, et al. Paracetamol exposure in pregnancy and early childhood and development of childhood asthma: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child.* 2015;100(1):81-89. doi:10.1136/archdischild-2012-303043

List of figure legends

Figure 1: Average numbers of medications prescribed and reimbursed to the children according to the age

Figure 2: Percentages of children exposed at least to one drug by ATC class according to age and to the cohort they are included in

Figure 3: Historical timeline of recommendations made by the French National health agency regarding medication prescriptions in pediatrics

List of table legends

Table 1: Children characteristics at birth and 9 months

Table 2: Congenital anomalies in children included in the POMME-2010 and POMME-2015 cohorts

Table 3: Parental socio-demographic characteristics

Table 4: Prevalence of the 10 most frequently prescribed medications in the POMME-2010 and POMME-2015 cohorts (excluding vaccines)

Table 5: Prevalence of the ten most frequently prescribed antibiotics in the POMME-2010 and POMME-2015 cohorts

Table 6: Percentages of children who were exposed at least once to vaccines according to the strain and the cohort

Table 7: Prescription rates in the POMME-2010 and POMME-2015 cohorts of the drugs concerned by the recommendations made by the French National Health Agency regarding drug prescription in pediatrics

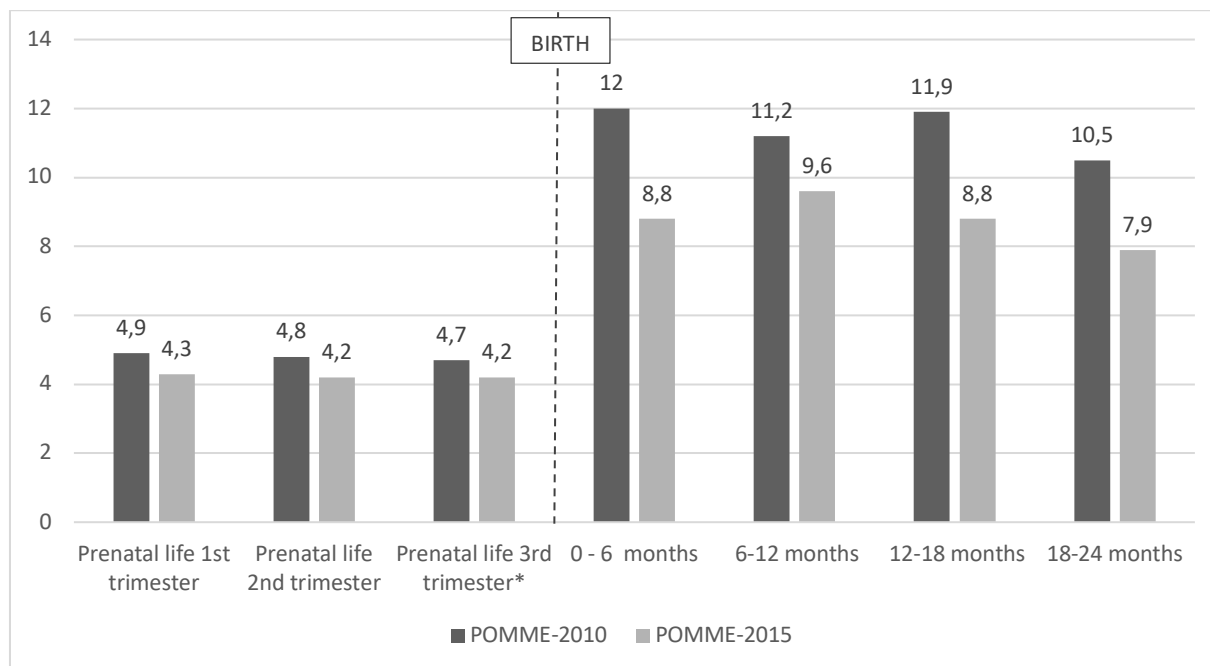


Figure 1: Average numbers of medications prescribed and reimbursed to the children according to the age

* 3rd trimester duration may vary according to the term at birth

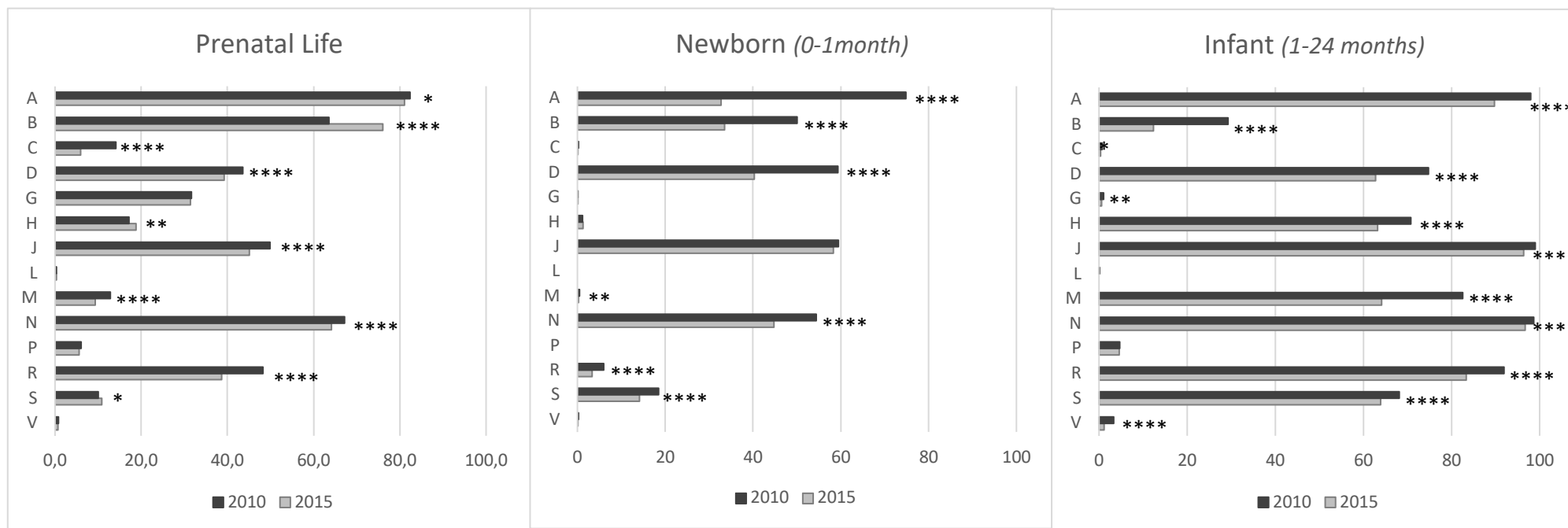


Figure 2: Percentages of children exposed at least to one medication by ATC class according to age and to the cohort they are included in.

* P-value <0.05

** P-value <0.01

*** P-value <0.001

**** P-value <0.0001

ATC classification : A: “Alimentary tract and metabolism”, B: “Blood and blood forming organs”, C: “Cardiovascular system”, D: “Dermatologicals”, G: “Genito-urinary system and sex hormones”, H: “Systemic hormonal preparations, excluding sex hormones and insulins”, J: “Antiinfectives for systemic use”, L: “Antineoplastic and immunomodulating agents”, M: “Musculo-skeletal system”, N: “Nervous system”, P: “Antiparasitic products, insecticides and repellents”, R: “Respiratory system”, S: “Sensory organs”, V: “Various

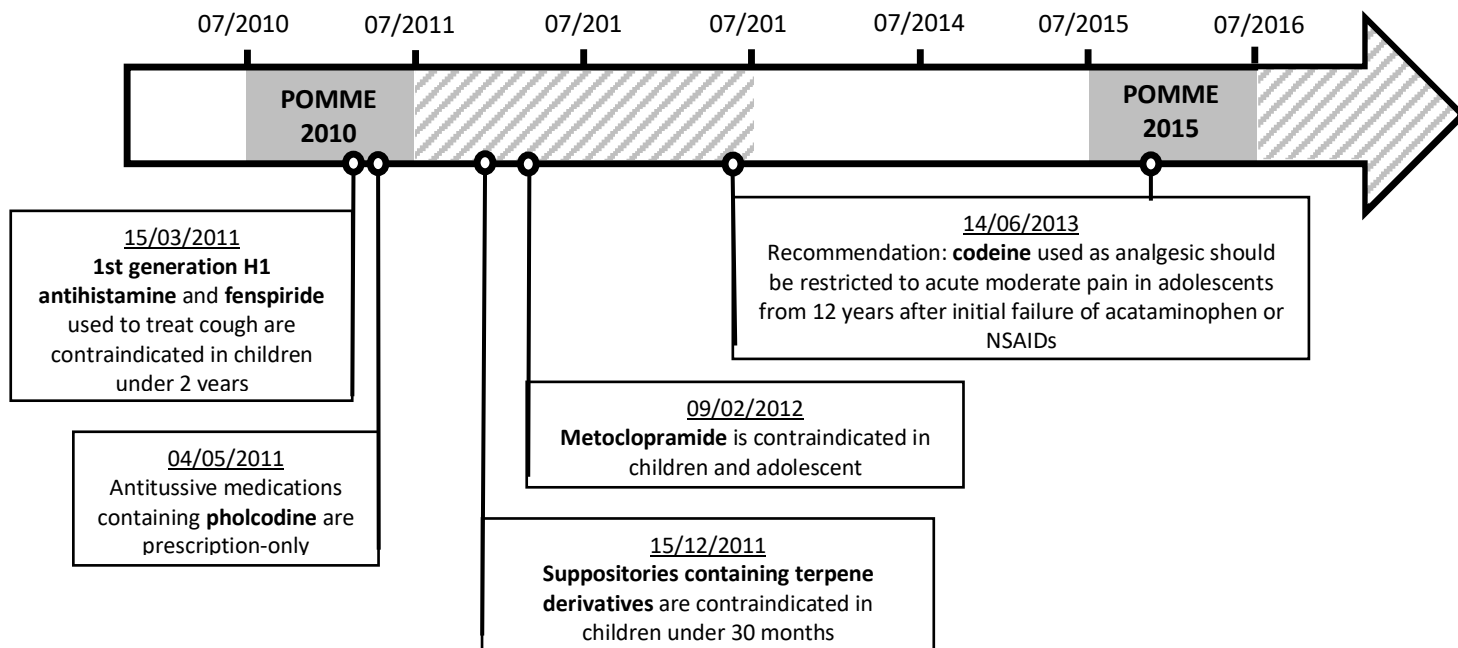


Figure 3: Historical timeline of recommendations made by the French National health agency regarding medication prescriptions in pediatrics

Table 1: Children characteristics at birth and 9 months

Characteristics	POMME-2010		POMME-2015	
	(N=8372)		(N=10459)	
	N	n (%) or Mean±SD ¹	N	n (%) or Mean±SD ¹
Male sex	8372	4248(50.7%)	10459	5330(51.0%)
Preterm birth (<37 weeks of amenorrhea)	8372	519(6.2%)	10459	643(6.1%)
Breastfed infant	8372	5552(66.3%)	10459	7044(67.3%)
Anthropometric data				
Birth head circumference (cm)	7210	34.3±1.6	9590	34.3±1.6
Head circumference (cm) at 9 months	6278	45.3±1.6	6564	45.3±1.5
Birth weight (g)	7669	3260.9±509.9	9902	3274.6±521.7
Weight at 9 months (g)	6507	8771.8±1013.3	6672	8794.3±1031.6
Birth height (cm)	7305	49.1±2.4	9556	49.1±2.5
Height at 9 months (cm)	6459	71.5±2.7	6652	71.7±2.7
Health status at birth				
APGAR at 1min ≤7	6993	378(4.5%)	9791	663(6.3%)
APGAR at 5 min ≤7	7549	77(1%)	9811	146(1%)
Pathology during the 1st week of life				
Children with at least 1 pathology	7758	582(7.0%)	9999	966(9.2%)
Intubation	7758	51(1%)	9999	103(1%)
Oxygen therapy	7758	229(2.7%)	9999	538(5.1%)
Neurological disease	7758	20(0.2%)	9999	23(0.2%)

¹Qualitative variables are presented as absolute number and percentages while continuous variables are presented as mean ± standard deviation.

Table 2: Congenital anomalies in children included in the POMME-2010 and POMME-2015 cohorts

Anomaly	POMME-2010 (N=8372)		POMME-2015 (N=10459)	
	n	Anomaly rate (for 10,000)	n	Anomaly rate (for 10,000)
All anomalies	140	167.2	195	186.4
Nervous system	5	6	7	6.7
Eye	4	4.8	6	5.7
Ear,face and neck	1	1.2	1	1
Congenital Heart Defects	26	31.1	34	32.5
Respiratory	3	3.6	0	0
Digestive system	6	7.2	10	9.6
Abdominal wall defects	2	2.4	2	1.9
Urinary	36	43	38	36.3
Genital	18	21.5	18	17.2
Limb	18	21.5	34	32.5
Chromosomal	5	6	7	6.7
Other anomalies/syndromes				
Skeletal dysplasias	0	0	1	1
Craniosynostosis	2	2.4	8	7.6
Congenital constriction bands / amniotic band	0	0	1	1
Situs inversus	1	1.2	0	0
Congenital skin disorders	2	2.4	0	0
Teratogenic syndromes with malformations	6	7.2	8	7.6
Fetal alcohol syndrome	2	2.4	0	0
Maternal infections resulting in malformations	4	4.8	8	7.6
Genetic syndromes + microdeletions	1	1.2	3	2.9
Vascular disruption anomalies	3	3.6	7	6.7
Lateral anomalies	1	1.2	0	0

Table 3: Parental socio-demographic characteristics

Characteristics	POMME 2010 (N=8372)		POMME 2015 (N=10459)	
	<i>N</i>	n (%) or Mean±SD ¹	<i>N</i>	n (%) or Mean±SD ¹
Maternal age	8372	30.6±5.0	10459	31.0±4.9
Parity	6866	1.7±0.9	9215	1.7±0.9
Maternal education level	4127		9293	
Primary school		62(2%)		132(1%)
High school		540(13.1%)		1167(12.6%)
Baccalaureate level		898(21.8%)		2094(22.5%)
Higher education		2627(63.7%)		5900(63.5%)
Mother without a profession	8372	1948(23.3%)	10459	3504(35.5%)
Father without a profession	8372	790(9.4%)	10459	1514(14.5%)

¹Qualitative variables are presented as absolute number and percentages while continuous variables are presented as mean ± standard deviation.

Table 4: Prevalence of the 10 most frequently prescribed medications in the POMME-2010 and POMME-2015 cohorts (excluding vaccines)

	Prenatal life				Childhood (0-24 months)			
	POMME-2010 (N=8372)		POMME-2015 (N=10459)		POMME-2010 (N=8372)		POMME-2015 (N=10459)	
	Medication	Number of children (%)	Medication	Number of children (%)	Medication	Number of children (%)	Medication	Number of children (%)
1	Acetaminophen	5446 (65.1)	Acetaminophen	6484 (62.0)	Acetaminophen	8251 (98.6)	Acetaminophen	10123 (96.8)
2	Iron	4422 (52.8)	Iron	6481 (62.0)	Colecalciferol	6732 (80.4)	Colecalciferol	7783 (74.4)
3	Folic acid	4246 (50.7)	Folic acid	6115 (58.5)	Lidocaine	6718 (80.2)	Amoxicillin	7123 (68.1)
4	Phloroglucinol	3591 (42.9)	Phloroglucinol	4462 (42.7)	Ibuprofen	6395 (76.4)	Tixocortol	6928 (66.2)
5	Colecalciferol	2965 (35.4)	Colecalciferol	4226 (40.4)	Prilocaine	6391 (76.3)	Lidocaine	6455 (61.7)
6	Amoxicillin	2415 (28.8)	Amoxicillin	2647 (25.3)	Ergocalciferol	6131 (73.2)	Ibuprofen	6046 (57.8)
7	Sodium bicarbonate	1910 (22.8)	Sodium bicarbonate	2340 (22.4)	Amoxicillin	5869 (70.1)	Prilocaine	5877 (56.2)
8	Helicidine	1905 (22.8)	Sodium alginate	2319 (22.2)	Chlorhexidine	5820 (69.5)	Chlorhexidine	5832 (55.8)
9	Sodium alginate	1897 (22.7)	Omeprazole	1908 (18.2)	Tixocortol	5765 (68.9)	Betamethasone	5660 (54.1)
10	Econazole	1574 (18.8)	Tixocortol	1771 (16.9)	Betamethasone	8251 (98.6)	Racecadotril	4801 (45.9)

Table 5: Prevalence of the ten most frequently prescribed antibiotics in the POMME-2010 and POMME-2015 cohorts

Antibiotic	POMME-2010		POMME-2015	
	(N=8372)		(N=10459)	
	Number of children	%	Number of children	%
Cefpodoxime	4385	52.4	3256	31.1
Amoxicilline + Acide clavulanique	4247	50.7	3696	35.3
Amoxicilline	3960	47.3	6005	57.4
Cefixime	1420	17.0	932	8.9
Ofloxacin	877	10.5	1	0.0
Josamycin	869	10.4	659	6.3
Clarithromycin	569	6.8	337	3.2
Sulfamethoxazole + Trimetoprim	254	3.0	248	2.4

Table 6: Percentages of children who were exposed at least once to vaccines according to the strain and the cohort

	POMME-2010		POMME-2015	
	(N=8372)		(N=10459)	
	n	%	n	%
Diphtheria	8144	97.3	9039	86.4
Tetanus	8144	97.3	9039	86.4
Pertussis	8119	97.0	9016	86.2
Poliomyelitis	8120	97.0	9019	86.2
Pneumococcus	7821	93.4	9135	87.3
Measles	7404	88.4	8535	81.6
Mumps	7404	88.4	8535	81.6
Rubella	7404	88.4	8535	81.6
Hepatitis B	6448	77.0	8096	77.4
Méningococcal type C	4112	49.1	5672	54.2
Haemophilus influenzae type b	6960	83.1	1064	10.2

Table 7: Prescription rates in the POMME-2010 and POMME-2015 cohorts of the drugs concerned by the recommendations made by the French National Health Agency regarding drug prescription in pediatrics

French health authority recommendations			POMME-2010 (N=8372)		POMME-2015 (N=10459)	
Medication related to	Date	Type of recommendation	Number of children	%	Number of children	%
H1 Antihistamines and Fenspiride						
Promethazine			0	0	0	0
Alimemazine	03/2011	CI [†] in children under 2 years	16	0.2	5	0.1
Oxomemazine			464	5.5	247	2.4
Chlorphenamine			0	0	0	0
Pimetixene			0	0	0	0
Fenspiride			0	0	0	0
Pholcodine	05/2011	Prescription-only	36	0.4	20	0.2
Suppositories with terpene derivatives	12/2011	CI [†] in children under 30 months	0	0	0	0
Metoclopramide	02/2012	CI [†] in children and adolescent	64	0.8	19	0.2
Codeine	06/2013	Restricted use in children under 12 years	548	6.5	7	0.1
	12/2015	CI [†] in children under 12 years				

[†] CI = Contraindicated

Discussion générale

Les sources de données disponibles pour l'évaluation des médicaments pendant la grossesse sont nombreuses. Selon les manières dont sont récoltées les informations (prospective ou rétrospective, sur la base du volontariat ou exhaustivement, par interrogatoire ou par le biais de dossiers médicaux, etc.) chaque source présente des avantages et des limites. Les cas rapportés, les notifications de pharmacovigilance, les données des TIS et les données provenant de programme de suivi de certains médicaments par des firmes pharmaceutiques sont informatifs mais ne permettent pas de quantifier le risque des médicaments pendant la grossesse. C'est pourquoi, la disponibilité relativement récente de bases de données médicales ou administratives a encouragé leur utilisation à des fins de recherche en pharmaco-épidémiologie. L'ensemble des sources de données sont complémentaires et une approche multi sources permet de s'affranchir de nombreux biais qui auraient limité l'interprétation des résultats si l'étude avait été conduite sur une source unique.

Les effets des médicaments pris pendant la grossesse varient selon le médicament et la période d'exposition. Pendant les deux premiers mois de gestation, les organes se mettent progressivement en place chez l'embryon (organogenèse). L'exposition à un agent tératogène peut alors induire une malformation congénitale, voire une fausse couche. Ensuite, et jusqu'à la fin de la gestation, intervient la phase de croissance et de maturation des organes. Les expositions maternelles à des médicaments peuvent alors induire différents types d'effets foetotoxiques : arrêt de croissance général aboutissant à une hypotrophie, défaut de maturation d'organes ou troubles fonctionnels. De tels effets peuvent généralement être diagnostiqués à la naissance, voire avant puisque les techniques d'échographie permettent désormais la détection précoce des malformations congénitales et des défauts de fonctionnements d'organes. Mais l'exposition à des médicaments pendant toute la période de la gestation peut également provoquer des dommages dont les conséquences ne seront observables que plus tard dans la vie, comme par exemple des anomalies du développement, des cancers, des troubles hormonaux... Ces effets sont graves et peuvent être difficiles à gérer pour les personnes qui en sont victimes, comme l'attestent les différents témoignages publiés sur les sites de certaines associations de patients.^{64,65} Ainsi, lorsqu'une femme enceinte a été exposée à un médicament pourvoyeurs de ce type d'effets ou qu'un médecin se pose la question de prescrire un tel médicament, les interrogations sont nombreuses. Malheureusement, les données disponibles pour répondre à ces questions sont souvent insuffisantes. Les registres de pathologies ne

disposent généralement pas d'information sur l'exposition médicamenteuse prénatale, tandis que dans les bases de données de santé, le lien mère-enfant n'est pas toujours établi et la durée de suivi des enfants ne permet pas toujours de diagnostiquer des effets à long terme. Les pays scandinaves ont été les premiers à mettre en place des cohortes pour surveiller la santé à long terme des enfants exposés à des médicaments pendant leur vie intra-utérine.^{66,67} Ailleurs en Europe, les bases de données disponibles pour l'étude des effets à long terme des médicaments après exposition prénatale sont très limitées. Ainsi, il s'est avéré essentiel de développer un outil spécialement conçu pour l'évaluation des conséquences à long terme de l'exposition aux médicaments pendant les périodes de grande vulnérabilité que sont le développement embryonnaire et fœtal.

L'équipe au sein de laquelle a été effectué ce travail de thèse a établi une base de données spécifiquement dédiée à l'étude des médicaments pendant la grossesse nommée EFEMERIS (Evaluation chez la Femme Enceinte des MEDicaments et de leurs RISques). Elle dispose, depuis 2004, des données de prescriptions médicamenteuses en ville chez les femmes enceintes en Haute-Garonne et des informations sur les issues de leurs grossesses. Le lien entre la mère et son enfant est établi grâce à un identifiant pseudo-anonymisé irréversible. EFEMERIS contient des données exactes sur les dates de délivrance des médicaments, les interruptions de grossesse et le suivi des enfants 9 mois et 2 ans après la naissance. Elle est incrémentée chaque année avec environ 10 000 nouvelles grossesses et contient actuellement plus de 137 000 couples mère-enfant.⁶⁸

EFEMERIS répond aux exigences spécifiques du domaine de l'étude en pharmacoépidémiologie de la sécurité des médicaments pendant la grossesse, à savoir un lien établi de façon fiable entre la mère et son enfant, l'enregistrement de la date précise du début de la grossesse et le recueil de tous les types d'issues (naissance vivante, naissance d'un enfant mort-né, fausse couche ou interruption de grossesse) et de l'état de santé des enfants à la naissance et jusqu'à deux ans. Enfin, cette base de données dispose de nombreuses informations sur des facteurs de confusion potentiels, qui peuvent être pris en compte lors de la réalisation d'études (âge maternel, pathologies pendant la grossesse, niveau d'éducation des parents...). EFEMERIS constitue donc une source de données adaptée pour la réalisation d'études pharmaco-épidémiologiques pour étudier la sécurité des médicaments pendant la grossesse à relativement court terme (jusqu'aux deux ans de l'enfant). Néanmoins, elle n'a pas été construite pour l'étude des effets à long terme des médicaments pris pendant la grossesse.

Pourtant, EFEMERIS contient des données de suivi des enfants jusqu'à leurs deux ans par le biais des informations présentes dans les certificats de santé, fournies par la PMI. Les

certificats de santé recueillent notamment des données concernant le développement psychomoteur des enfants à 9 et 24 mois, qui ont été utilisées pour la réalisation d'une étude sur l'acquisition des compétences cognitives des enfants en fonction de la charge atropinique à laquelle ils étaient exposés *in utero*.⁴⁰ Cette étude a été le point de départ d'une réflexion à propos de l'utilisation d'EFEMERIS comme outil pour l'étude des effets à long terme des médicaments pris pendant la grossesse. Deux éléments se sont avérés être des facteurs limitants pour une telle utilisation : i) la durée de suivi (2 ans) était trop courte pour voir apparaître la majorité des effets retardés après exposition médicamenteuse prénatale et ii) les certificats de santé recueillent des informations ciblées sur certaines affections ou pathologies et l'étude de la survenue de pathologies qui ne font pas l'objet d'items des certificats n'est pas possible dans EFEMERIS (par exemple l'immunosuppression ou encore les troubles digestifs autres que le reflux gastro-oesophagien). De plus, les données des certificats ne sont pas disponibles pour l'ensemble des enfants d'EFEMERIS puisque, par exemple pour l'année 2010, les pourcentages de retour des certificats sont de 93% à 8 jours, 78% à 9 mois et 55% à 24 mois. Il a donc été décidé de recueillir, pour les enfants des mères incluses dans EFEMERIS au cours de l'année 2010, puis tous les cinq ans ensuite, les données de remboursements de médicaments et soins médicaux aux enfants depuis leur naissance jusqu'à ce que l'enfant quitte la Haute-Garonne ou bien jusqu'au décès. La cohorte POMME était née.

1. POMME, une cohorte adaptée à l'étude des conséquences à long terme de l'exposition médicamenteuse prénatale

POMME est donc une cohorte d'enfants créée spécifiquement pour l'étude des effets à long terme des médicaments après exposition pendant la vie intra-utérine. Elle contient des informations pseudonymisées sur les enfants, depuis le premier jour de leur vie intra-utérine et pendant l'enfance. POMME regroupe des données sur les médicaments et soins médicaux prescrits et remboursés aux enfants et aux mères pendant la grossesse et les données des certificats de santé des enfants remplis lors des examens médicaux obligatoires à la naissance, à 9 et 24 mois.

❖ Comparaison aux autres bases de données existantes

Il existe d'autres cohortes ou bases de données en France et dans le monde qui peuvent être utilisées pour l'évaluation des effets à long terme des médicaments pris pendant la grossesse. Quelques exemples peuvent être cités :

En France, les données du Système National des Données de Santé (SNDS) pourraient être utilisées pour l'évaluation des conséquences à long terme de l'exposition médicamenteuse prénatale. Le SNDS est composé de deux bases de données :

- Le Système National d'Information Inter-régime de l'Assurance Maladie (SNIIRAM). Il s'agit de la principale base de données de remboursement de soins de santé, qui couvre désormais 98,8% de la population française. Le SNIIRAM est un entrepôt de données pseudonymisées regroupant les informations issues des remboursements effectués par l'ensemble des régimes d'assurance maladie (Données de consommation inter-régimes DCIR), des séjours hospitaliers recueillis par l'Agence technique de l'information hospitalière (Atih) au sein du PMSI (Programme de médicalisation des systèmes d'information), et des causes médicales de décès fournies par le CepiDc (Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès). Les données sont disponibles pendant une durée de trois ans à laquelle s'ajoutent celles de l'année en cours.
- L'Echantillon Généraliste de Bénéficiaires (EGB) correspond à un échantillon au 1 / 97ème des assurés en France. Il contient les mêmes données que le SNIIRAM, mais celles-ci sont disponibles pendant 20 ans.

Blotière *et al.* ont publié une étude qui avait pour objectif de proposer un algorithme d'identification des grossesses à partir des bases de données médico-administratives françaises. Cet algorithme a permis d'effectuer un chaînage mère-enfant dont le taux s'élevait à 95,2% en 2015.⁶⁹ Ce taux est élevé et supérieur à la plupart des autres bases de données informatisées.⁷⁰ Le principal avantage lors de l'utilisation du SNDS pour l'étude des effets à long terme des médicaments réside dans l'effectif important de ces bases, notamment du SNIIRAM, et donc de la forte puissance statistique des études. Cela n'est pas applicable à l'EGB qui est un échantillon de la population française et dont l'effectif est proche de celui de POMME (mais l'EGB couvre la totalité du territoire français). Un autre avantage du SNDS est la possibilité de suivi des enfants sur une longue période. Le chaînage entre la mère et son enfant étant possible depuis 2011, les enfants peuvent être suivis en théorie actuellement jusqu'à leurs 9 ans. Le système d'assurance maladie français étant obligatoire et universel, le taux de sortie des bases de données médico-administratives françaises est négligeable. Cependant, le suivi n'est pas possible pour environ 10% des naissances vivantes car l'identifiant de l'enfant enregistré dans son séjour de naissance dans le PMSI n'est pas retrouvé dans la base de données individuelle des bénéficiaires (DCIR : Datamart de consommation inter régime). Enfin, le troisième avantage du SNDS est qu'il contient des données de diagnostics posés ou connus à la sortie d'hospitalisation à temps complet ou partiel dans le champ d'activité de MCO (Médecine,

chirurgie, obstétrique et odontologie). Néanmoins, un certain nombre de facteurs de confusion potentiels de l'association entre l'exposition prénatale à un médicament et la survenue d'un effet retardé ne peut pas être pris en compte lors de la réalisation d'études sur le SNDS en raison de leur absence ou de leur recueil incomplet dans les bases de données médico-administratives françaises. Par exemple, le niveau d'éducation de la mère n'est pas disponible alors que de nombreuses études ont montré une association entre ce facteur et le risque de troubles du comportement chez l'enfant.⁷¹ L'indication pour laquelle le traitement est prescrit n'est pas non plus disponible dans le SNDS. Enfin, la principale limite à l'utilisation du SNDS est sa complexité d'utilisation, qui est de plus grandissante, et la lourdeur du processus administratif nécessaire pour y accéder.

En Europe, d'autres bases de données sont également disponibles pour l'étude des effets à long terme des médicaments pris pendant la grossesse. Par exemple, l'Institut Norvégien de Santé Publique a créé la « Norwegian Mother and Child Cohort » (MoBa), qui comprend plus de 114 000 enfants nés entre 1999 et 2009 en Norvège et dont les mères ont accepté de participer à l'étude.⁶⁷ Elle a été utilisée, par exemple, pour étudier les conséquences de l'exposition prénatale aux antiépileptiques sur l'acquisition du langage chez les enfants âgés de 5 et 8 ans.⁷² Les avantages de cette cohorte sont la grande quantité de données médicales, sociales et environnementales et la disponibilité des données d'exposition aux médicaments pris en automédication. Cependant, les informations sur l'exposition médicamenteuse des mères pendant la grossesse sont obtenues à partir de questionnaires remplis par les mères (deux pendant la grossesse et un après l'accouchement), ce qui peut conduire à un biais de mémorisation et à la non-exhaustivité des données sur l'exposition médicamenteuse prénatale. Dans le domaine de la pharmaco-épidémiologie, les pays scandinaves présentent l'avantage majeur de pouvoir croiser différentes bases de données électroniques grâce au numéro personnel unique d'identification attribué à chaque citoyen à la naissance ou lors de l'immigration. En Suède, par exemple, une étude dont l'objectif était d'estimer l'association entre l'exposition prénatale aux médicaments indiqués dans des problèmes liés à l'acidité gastriques et la survenue d'asthme dans l'enfance¹² a été conduite sur une cohorte d'enfants formée par le croisement de trois bases de données : i) le « Medical Birth Register » (registre des naissances contenant des informations médicales de la quasi-totalité des individus nés en Suède depuis 1973)⁷³, ii) le « Hospital discharge Register » (registre contenant des informations sur les diagnostics de sortie de toutes les hospitalisations ayant eu lieu en Suède depuis 1987) (http://www.sos.se/epc/english/Par_Eng.htm) et iii) le « Swedish Prescribed Drug Register » qui contient les données sur les médicaments prescrits en remboursés en Suède.⁷⁴ Cela permet

la réalisation d'études à l'échelle nationale, incluant donc beaucoup d'enfants pour lesquels de nombreuses informations médicales et administratives sont disponibles. Néanmoins, dans le cadre de cette étude notamment, les données concernant l'exposition médicamenteuse prénatale proviennent du Medical Birth Register et ont été recueillies à partir des dossiers médicaux créés dans les centres prénatals où sont prises en charge les femmes pendant leurs grossesses. Il ne s'agit donc pas de données de remboursement et l'on peut s'interroger sur l'exhaustivité des données disponibles. Aux Pays-Bas, la base de données IADB.nl permet également l'étude des conséquences à long terme de l'exposition prénatale. Elle contient des données de dispensation de médicaments pour environ 27000 couples mères-enfants.⁷⁵ Il s'agit d'une base de données de dispensation, donc à l'exception de quelques données administratives (âge de la mère, indice de déprivation), elle ne contient pas de donnée médicale.

Au-delà des frontières européennes, on peut citer par exemple la base de données Japonaise, utilisée par Yoshida *et al* pour conduire une étude dont l'objectif était d'évaluer l'association entre l'exposition aux antibiotiques pendant la vie intra-utérine et la survenue d'asthme pendant l'enfance.⁷⁶ Ils ont utilisé une base de données médico-administrative gérée par le « Japan Medical Data Center », qui regroupe des informations sur les médicaments dispensés à la mère pendant la grossesse et les diagnostics posés chez les enfants. Cependant, les auteurs soulignent qu'une des limites de leur étude réside dans le fait qu'ils connaissaient uniquement l'année et le mois de naissance de l'enfant, mais n'avaient pas d'information sur la date de début de la grossesse. Cela est problématique d'une part car la prématurité n'a pas pu être prise en compte et d'autre part car il peut y avoir un biais de classification des enfants exposés *in utero*.

❖ **Limites de la cohorte POMME**

Certaines particularités de la cohorte POMME, que ce soit au niveau de sa structure ou de son contenu, sont potentiellement pourvoyeuses de biais lors de l'interprétation des résultats des études d'effets à long terme des médicaments après exposition prénatale. De manière générale, ces limites sont partagées par l'ensemble des bases de données contenant des données médico-administratives.

Premièrement, la cohorte POMME contient des données sur la prescription, la délivrance et le remboursement des médicaments. Ces données ne sont pas le reflet exact de la consommation réelle de médicaments. Les données concernant l'utilisation de médicaments en vente libre et sur les médicaments prescrits lors d'une hospitalisation ne sont pas disponibles. Pour les médicaments pour lesquels la prescription médicale est facultative (par exemple,

l'ibuprofène), les données disponibles dans POMME concernent uniquement la délivrance après prescription médicale. Néanmoins, la prescription d'un médicament est indispensable pour accéder au remboursement, ce qui limite la quantité de médicaments remboursables pris en automédication. Bien que la proportion de médicaments consommés non enregistrés dans POMME soit difficile à calculer, il a été estimé qu'environ 20% des femmes enceintes avaient recours à l'automédication.⁷⁷ Cependant, trop peu d'études sont disponibles sur la consommation de médicaments en vente libre pendant la grossesse. Chez les enfants, les études ont montré que la majorité des parents pratiquaient l'automédication sur leurs enfants, les taux allant de 8% à 96%.⁷⁸⁻⁸³ Ces variations s'expliquent par des différences de périodes d'étude, les tranches d'âge étudiées et les type de médicament évalué (en vente libre ou sur ordonnance).

Deuxièmement, certaines informations sur les facteurs de confusion potentiels ne sont pas disponibles dans la cohorte POMME, tels que le niveau socio-économique, les antécédents familiaux et les prédispositions génétiques. Les diagnostics médicaux chez les mères et chez les enfants ainsi que les indications pour lesquelles les mères prennent les médicaments ne sont pas renseignés dans POMME. La pathologie pour laquelle la femme enceinte est traitée reste donc souvent incertaine. Or le risque d'issue de grossesse défavorable est différent selon la pathologie maternelle. Cette incertitude peut constituer une limite importante pour l'interprétation des études de sécurité des médicaments pendant la grossesse. Une des solutions pour contourner ce problème est d'identifier les diagnostics par des algorithmes, prenant en compte, par exemple, les médicaments et soins médicaux reçus et la spécialité de médecin prescripteur.

Troisièmement, la base de données POMME est exhaustive concernant les données de remboursements de médicaments et soins de santé aux mères pendant la grossesse et aux enfants. Cependant, il existe des données manquantes pour les variables dont l'information provient des certificats de santé recueillis par la PMI. En effet, les pourcentages de retour des certificats sont de 93% pour le certificat à 8 jours, 79% à 9 mois et 55% à 2 ans. Certaines informations recueillies via les certificats de santé, tels que par exemple le niveau éducationnel des parents, la consommation d'alcool ou encore de tabac pendant la grossesse, reflètent les différents facteurs de confusion potentiels qu'il est important de prendre en compte dans les études de risques.⁸⁴⁻⁹⁰ Or la présence de données manquantes peut rendre les variables non exploitables dans les modèles statistiques. Cette limite est également commune à l'ensemble des bases de données, notamment celles recueillant des informations par le biais de questionnaires. Charlton *et al.* ont publié une étude en 2014 qui avait pour objectif de décrire huit bases de données de santé informatisées en Europe contribuant au réseau EUROMediCAT

(réseau européen de registres pour la surveillance des malformations congénitales).⁷⁵ Cette description a mis en évidence que les systèmes de surveillance qui collectent les données via des interrogatoires maternels ou des questionnaires présentent l'avantage de pouvoir recueillir plus d'informations sur les facteurs de confusion potentiels par rapport aux bases de données administratives, mais le recueil d'information via des questionnaires engendre de nombreuses données manquantes.

Quatrièmement, les enfants de la cohorte POMME qui ne reçoivent aucune prescription ne peuvent pas être distingués de ceux qui sortent de la cohorte (c'est-à-dire qui quittent la Haute-Garonne). L'étude de Bénard-Larivière *et al.* a montré que 97% des enfants de moins de deux ans ont eu au moins un remboursement de médicament en France en 2011.⁹¹ Une des solutions pour pallier cette limite pourrait donc être de n'inclure dans les populations de chaque étude sur POMME que les enfants qui ont eu au moins un remboursement pendant chacune des années sur lesquelles s'étend la période de l'étude. Ainsi, environ seulement 3% des enfants seraient considérés à tort comme ayant quitté la Haute-Garonne alors qu'ils n'ont seulement pas de remboursement de médicaments. Cette méthode ne sera pourtant pas optimale lors de la réalisation d'études avec une plus longue durée de suivi des enfants car, toujours selon les résultats de l'étude de Bénard-Larivière *et al.*, 91% des enfants entre 2 et 5 ans ont eu au moins un remboursement, 80% des enfants de 6 à 12 ans et 76% des enfants de 13 à 17 ans. Le risque de biais de classification pourrait donc potentiellement augmenter avec l'âge des enfants.

❖ **Forces de la cohorte POMME**

POMME présente certaines particularités qui constituent des atouts par rapport aux autres bases de données disponibles dans le monde pour l'étude des conséquences à long terme de l'exposition médicamenteuse prénatale.

Premièrement, POMME couvre l'ensemble de la population de Haute-Garonne. En effet, l'assurance maladie fournit les données relatives à l'ensemble des femmes prises en charge par le régime général et à leurs enfants. A la différence de nombreuses bases de données, la population de POMME n'est donc pas incluse sur la base du volontariat, ce qui permet d'éviter le risque de biais de sélection lors d'études conduites sur POMME.

Deuxièmement, les informations sur l'exposition aux médicaments proviennent des données de remboursement. Cet élément constitue un avantage indéniable par rapport aux bases de données constituées à partir de questionnaires remplis par les mères soit à la fin de la grossesse, soit à des intervalles donnés au cours de la grossesse. Ce type de recueil de données

peut conduire à un biais de mémorisation. POMME est donc exhaustive sur l'ensemble des médicaments prescrits et remboursés aux mères pendant la grossesse et aux enfants ensuite.

Troisièmement, POMME est une base de données de remboursement « augmentée » de données médicales. Elle contient donc des données cliniques particulièrement précieuses pour la réalisation des études. A propos des mères, POMME enregistre notamment l'âge à l'accouchement, le niveau d'éducation, le statut et l'activité professionnelle, la gestité et la parité, la date précise du début de grossesse, les antécédents médicaux, le suivi médical pendant la grossesse (échographies, mesure de la clarté nucale fœtale, hospitalisation pendant la grossesse et motifs d'hospitalisation, consommation d'alcool et de tabac) et des données médicales sur l'accouchement (nombre de fœtus, âge gestationnel, péridurale, mode d'accouchement...). Concernant les enfants, de nombreuses données sont également disponibles dans POMME : date de naissance, mode de garde, date et cause du décès le cas échéant, poids et taille (à la naissance, 9 mois et 24 mois), allaitement, état de santé à la naissance (périmètre crânien, score Apgar, transfert en unité de soins intensifs, pathologies au cours de la première semaine de vie), présence de malformations congénitales, de pathologies au cours des 24 premiers mois (broncho-pulmonaires, neurologiques, cardiaques, digestives, métaboliques), statut vaccinal et items du développement psychomoteur. Cette dernière information est particulièrement utile et constitue un point fort de POMME car ces items permettent d'identifier de façon précoce des troubles neuro-développementaux chez les enfants.

Quatrièmement, POMME est un outil prêt à être utilisé. Des data managers ainsi que des biostatisticiens ont minutieusement travaillé à la réalisation du croisement entre la mère et l'enfant et les données recueillies annuellement par la CPAM sont vérifiées, nettoyées et harmonisées chaque année. Il s'agit donc d'une base de données de bonne qualité, qui ne nécessite pas pour être utilisée d'appliquer un algorithme pour établir le lien mère-enfant. De plus, les données disponibles dans POMME peuvent évoluer car les bonnes relations avec les partenaires sources de données permettent de discuter avec eux de l'ajout d'informations manquantes dans POMME qui seraient utiles pour la réalisation d'études futures.

Cinquièmement, POMME permet un suivi actuellement de 8 372 enfants pour POMME-2010 et 10 459 pour POMME-2015, ce qui constitue un effectif important. Par exemple, pour étudier l'association entre l'exposition *in utero* à un médicament, dont la prévalence d'utilisation chez les femmes enceintes est de 5%, et la survenue de troubles du développement psychomoteur chez les enfants, POMME-2010 permet la détection d'un rapport des cotes d'au moins 1,8 avec une puissance de 80% et un risque alpha de 5%. L'incrémentation

de la cohorte par les enfants nés en 2015 a plus que doublé son effectif, ce qui a considérablement augmenté sa puissance.

En 2010 a été publiée l'enquête nationale périnatale française.⁹² Bien que les populations soient différentes (l'enquête périnatale nationale comprend toutes les naissances (naissances vivantes, enfants mort-nés, morts fœtales) alors que seules les naissances vivantes sont incluses dans POMME), les indicateurs sont similaires et les cohortes POMME semblent être un échantillon représentatif des naissances vivantes françaises.

En pharmaco-épidémiologie, l'étude des effets à long terme des médicaments après exposition prénatale est un domaine qui nécessite des bases de données répondant à des critères bien spécifiques : i) lien mère-enfant établi, ii) données précises et exhaustives sur l'exposition médicamenteuse pendant la vie intra-utérine, iii) données sur l'état de santé des mères (voire du père) et des enfants, iiiii) effectif suffisant pour détecter des associations faibles et iiiiii) période de suivi des enfants suffisamment longue pour identifier des pathologies de l'enfance voir de l'adolescence ou de l'âge adulte. Il n'existe pas de base de données parfaite, néanmoins la cohorte POMME constitue un outil de qualité pour l'étude des effets à long terme des médicaments dans la mesure où elle répond à l'ensemble de ces critères.

2. Premier exemple d'effet à long terme après exposition prénatale : les médicaments atropiniques et les troubles digestifs chez les enfants.

La première étude d'application réalisée dans le cadre de cette thèse était une étude de type cas-témoins, dont l'objectif était d'évaluer l'association entre l'exposition prénatale à des médicaments possédant des propriétés atropiniques et le recours aux médicaments des troubles digestifs dans l'enfance. Elle a mis en évidence que plus de 30% des enfants ont été exposés pendant leur vie intra-utérine à des médicaments atropiniques. Ils ont reçu significativement plus de prescriptions de médicaments contre les troubles digestifs entre 0 et 3 ans que les non exposés. La force de l'association augmentait avec la charge atropinique *in utero*. À notre connaissance, il s'agissait de la première étude à documenter que l'exposition *in utero* à des médicaments aux propriétés atropiniques est associée à une prescription plus élevée de médicaments reflétant des troubles digestifs pendant les trois premières années de vie.

Les effets digestifs chez les enfants exposés en fin de grossesse à des médicaments atropiniques sont connus (retard à l'émission du méconium, fécalome) et attribués à une imprégnation néonatale par le médicament atropinique.⁹³ Cet effet est généralement transitoire

et disparaît à la fin de la période d'élimination du médicament chez le nouveau-né. Nos résultats sont singuliers dans le sens où l'augmentation du nombre de troubles digestifs observée chez les enfants exposés *in utero* à des médicaments atropiniques persiste pendant plusieurs années. Cet effet ne peut donc pas uniquement être attribué à une imprégnation néonatale.

Des analyses complémentaires (non présentées dans l'article), ont été conduites pour déterminer l'influence de la période d'exposition pendant la vie intra utérine aux médicaments atropiniques. Les résultats ont montré que les enfants exposés aux médicaments atropiniques avaient significativement plus de troubles digestifs entre 0 et 3 ans quelle que soit la période d'exposition *in utero* (1^{er} trimestre ou 2^{ème}/3^{ème} trimestre). Néanmoins, l'association était légèrement plus forte lorsque l'exposition avait lieu au cours du 2^{ème} ou 3^{ème} trimestre¹ que au cours du 1^{er} trimestre².

D'autres études ont porté sur le risque lié à une exposition *in utero* à des médicaments ou substances sur le fonctionnement d'un organe ou système en particulier. Ainsi, Katbamna *et al.* ont mis en évidence une association entre l'exposition *in utero* au tabac et des modifications du fonctionnement de l'appareil auditif par rapport aux enfants non exposés⁹⁴. Concernant les médicaments possédant des propriétés atropiniques, une étude conduite dans EFEMERIS a révélé que les enfants exposés *in utero* à ces médicaments présentent des troubles de l'acquisition de certaines compétences cognitives par rapport aux enfants non exposés.⁴⁰ Au niveau du système digestif, Nijenhuis *et al.* ont montré que l'exposition du fœtus à des médicaments sérotoninergiques perturbe le développement du système nerveux entérique⁵⁷ et que cette action a une conséquence clinique puisque les enfants exposés aux antidépresseurs IRS et tricycliques consomment plus de médicaments de la constipation pendant les cinq premières années de leur vie que les enfants non exposés.⁵⁸ A l'instar de l'effet de la sérotonine sur le développement du système nerveux entérique, les antagonistes compétitifs des récepteurs muscariniques à l'acétylcholine pourraient influencer le développement du système nerveux parasympathique au niveau du tube digestif.

D'un point de vue pharmacologique, la conséquence de l'administration répétée d'un antagoniste est l'augmentation du nombre de récepteurs à la surface des cellules (phénomène de up régulation).⁹⁵⁻⁹⁷ Ce phénomène est retrouvé chez le fœtus, notamment au niveau des récepteurs NMDA (N-méthyl-D-aspartate), dont le blocage pendant la période de développement des neurones entraîne une augmentation de l'expression des gènes codant pour les récepteurs NMDA.⁹⁸ De la même manière, il est possible que l'exposition à un antagoniste

¹ RR Expo uniquement T1 VS Pas d'expo = 1,11 ; IC95% [1,04 ; 1,18]

² RR Expo au moins T1 VS Pas d'expo = 1,09 ; IC95% [1,01 ; 1,16]

des récepteurs muscariniques à l'acétylcholine pendant la grossesse soit à l'origine d'une perturbation du développement du système cholinergique, ayant pour conséquence une modification de la sensibilité aux neuromédiateurs du système parasympathique. Ainsi, l'exposition *in utero* à des médicaments possédant des propriétés atropiniques pourrait influencer le développement du tube digestif causant, à moyen terme, un dysfonctionnement du transit intestinal. Cette hypothèse est d'autant plus crédible que nous n'avons pas retrouvé uniquement une augmentation du nombre d'épisodes de constipation (effet indésirable expliqué par le mécanisme d'action atropinique) chez les enfants exposés, mais également une augmentation du nombre d'épisodes de diarrhées et de vomissement ou RGO. Néanmoins, l'augmentation du nombre de récepteurs suite à une exposition à un antagoniste est transitoire. Or nous avons observé dans notre étude un dysfonctionnement du système digestif entre 0 et 3 ans. Il est donc possible que le blocage des récepteurs muscariniques chez le fœtus ait une influence plus globale sur la migration, la différenciation et la survie des cellules au niveau du tube digestif.

Les résultats de cette étude doivent toutefois être interprétés avec précautions car cette étude a été conduite sur une base de données médico-administrative, qui présente des limites partagées par l'ensemble des bases de données de ce type (absence de données d'automédication, absence d'information sur la prise réelle du médicament...) sur lesquelles nous ne reviendrons pas car elles ont déjà été traitées précédemment.

Une des limites propres à cette étude réside dans le score attribué aux médicaments en fonction de leurs propriétés atropiniques faibles ou fortes. Bien que la distinction entre propriété atropinique faible ou forte s'appuie sur des échelles validées⁹⁹⁻¹⁰¹, le choix d'attribuer un score égal à 1 aux médicaments possédant des faibles propriétés atropiniques et d'un score égal à 3 aux médicaments possédant des fortes propriétés atropiniques n'est pas validé et a été seulement utilisé dans deux études.^{102,103} La pertinence clinique de ces scores n'est donc pas vérifiée

Au sein de cette étude, une des données manquantes qui a été identifiée comme facteur de confusion est le mode de garde des enfants, car il est probable que les enfants gardés en collectivité soient plus à risques de développer des gastro-entérites par contact avec d'autres enfants atteints. Un autre facteur que nous n'avons pas pris en compte est la propension des mères à consulter un médecin quand elles sont malades dans le but, conscient ou non, de recevoir une prescription médicamenteuse. En effet, le nombre total moyen de médicaments (atropiniques ou non) auxquels ont été exposés les femmes pendant leur grossesse était supérieur dans la population des femmes exposées au moins une fois à un médicament atropinique que

dans celle des non exposées. Il n'est donc pas impossible que ces femmes soient également celles qui amènent plus fréquemment leurs enfants chez le médecin. Ces enfants recevront donc plus de médicaments, notamment digestifs. Ce biais a été limité par l'ajustement de nos modèles sur le nombre de principes actifs pris par la mère pendant la grossesse. Cet ajustement a eu pour conséquence une diminution du risque relatif observé (1,25 sans ajustement sur cette variable versus 1,11 après ajustement), mais cette association demeure statistiquement significative.

Enfin, l'absence de données sur les diagnostics dans POMME a nécessité l'utilisation des données de prescriptions des médicaments indiqués dans les troubles du transit intestinal comme critère de jugement pour cette étude. Dans la mesure où ces médicaments ne sont pas utilisés pour d'autres indications, ils reflètent bien les troubles digestifs des enfants. Mais tous les troubles digestifs n'amènent pas à consulter un médecin et à recevoir une prescription médicamenteuse. Certains sont simplement traités par des mesures hygiéno-diététiques, voire non traités. En ce sens, les épisodes digestifs que nous avons étudiés présentent une certaine forme de sévérité.

La publication de ce travail a fait l'objet d'un éditorial dans la revue *Fundamental & Clinical Pharmacology* publié par un auteur belge.¹⁰⁴ Cet auteur a souligné que bien qu'aucune relation de causalité entre l'exposition prénatale aux atropiniques et la survenue de troubles digestifs dans l'enfance ne peut être établie au regard de cette étude, elle constitue la méthodologie la plus adaptée pour obtenir des informations sur les conséquences à long terme de la prise de médicaments atropiniques pendant la grossesse, étant donné l'impossibilité de conduire des essais cliniques chez les femmes enceintes.

Les résultats de cette étude suggèrent donc une association entre l'exposition *in utero* à des médicaments possédant des propriétés atropiniques et la survenue d'épisodes de troubles digestifs au cours des trois premières années de vie. Il semble que cet effet soit d'autant plus marqué que la charge atropinique à laquelle est exposé le fœtus est importante. Ces risques liés à l'utilisation de médicaments atropiniques doivent être pris en compte, à plus forte raison que ces médicaments sont parfois évitables. Dans la situation où le médicament est indispensable, il est préférable de prescrire un médicament à charge atropinique moindre et pendant une durée la plus courte possible. Cependant, cela suppose que les professionnels de santé sachent reconnaître facilement les médicaments à charge atropinique. Cette étude ouvre de nouvelles perspectives quant à l'effet de l'exposition à des médicaments pendant la vie intra-utérine sur le développement et le fonctionnement de certains organes et d'autres études s'avèrent

nécessaires pour mieux comprendre la physiopathologie de ces effets indésirables gastro-intestinaux.

3. Deuxième exemple d'application : repérer les médicaments associés à la survenue de troubles neuropsychiatriques chez les enfants

La deuxième étude d'application réalisée dans le cadre de cette thèse est une étude cas-témoin, dont l'objectif était de comparer l'exposition médicamenteuse prénatale entre des enfants présentant des troubles neuropsychiatriques et des témoins. Elle a permis d'identifier 723 enfants ayant eu un parcours de soin en neuropsychiatrie entre 0 et 8 ans, soit 8,6% des enfants de la cohorte POMME.

Les critères de sélection des cas et des témoins prenaient en compte le remboursement de consultations chez des spécialistes de neuropsychiatre et le remboursement de soins spécifiques (hospitalisations dans des services de psychiatrie infanto-juvénile, prises en charge dans des centres médico-psycho-pédagogiques, examens d'évaluation des déficits cognitifs ou intellectuels, ...), les items du développement psychomoteur des certificats de santé, la mention d'une affection neuropsychiatrique (Ralentissement/retard psychomoteur, de langage, de développement, troubles de la communication et des interactions) sur un ou plusieurs champs libres du/des certificat(s) médicaux et enfin le remboursement de Méthylphénidate et/ou de neuroleptiques.

Cette étude retrouvait une différence statistiquement significative d'exposition prénatale aux médicaments de la classe ATC du système nerveux (antalgiques exclus) entre les cas et les témoins (ORa : 2,12 [1,55 ; 2,90]). Néanmoins, nous avons choisi une méthode statistique très exigeante, qui nous a conduit à rejeter des différences pour d'autres classes ATC : système musculo-squelettique, système génito-urinaire et hormones sexuelles, voies digestives et métabolisme et anti-infectieux à usage systémique.

❖ Comparaison des résultats aux données de la littérature

La majorité des études conduites jusqu'alors pour évaluer le risque de troubles neurodéveloppementaux se sont intéressées à l'exposition prénatale aux médicaments du système nerveux et plus particulièrement aux antiépileptiques. Bien que les données relatives aux troubles neuro-développementaux soient trop limitées pour permettre une conclusion définitive pour la plupart des antiépileptiques, on sait maintenant qu'il existe un risque avéré de diminution du QI, de retard de développement, de trouble du spectre autistique et de TDAH

suite à l'exposition prénatale au valproate.¹⁰⁵⁻¹⁰⁸ Concernant l'effet de l'exposition prénatale aux antidépresseurs, les résultats des études sont contradictoires.^{22,109-112} Les effectifs parfois trop faibles, donc le manque de puissance des études et l'absence de prise en compte de la pathologie maternelle limitent l'interprétation de leurs résultats. De même, les résultats des études sur l'exposition aux benzodiazépines pendant la grossesse sont divergents.¹¹³⁻¹¹⁶ De manière générale, les études actuellement disponibles sur le développement des enfants exposés aux médicaments psychotropes diffèrent en termes de qualité et de méthodologies. Les études les plus récentes, qui retrouvent le plus souvent un risque plus faible que les études anciennes, tendent à être de plus grande taille, et donc plus puissantes, et utilisent des méthodologies plus poussées avec, en particulier, des critères d'inclusion plus stricts qui diminuent les biais de sélection et la prise en compte de facteurs de confusion pertinents tels que le statut socio-économique, le niveau d'études et/ou le QI maternel. A ce jour, il est encore difficile de conclure sur le risque de troubles neuropsychiatriques chez les enfants exposés *in utero* aux psychotropes. Certains auteurs ont suivi une approche plus pharmacodynamique pour la réalisation de leurs études, comme par exemple Beau *et al.*, qui ont évalué l'association entre l'exposition prénatale aux médicaments possédant des propriétés atropiniques et le risque de troubles neurodéveloppementaux.¹⁰³ De même, une étude a été menée pour estimer le risque de survenue de trouble du spectre de l'autisme après exposition médicamenteuse *in utero* en fonction des systèmes de neurotransmission ciblés par les médicaments.¹¹⁷

Notre étude confirme les effets neuropsychiatriques à long terme chez les enfants de mères ayant consommé des médicaments psychotropes pendant leur grossesse. Ce résultat étant concordant avec de nombreuses données de la littérature, il permet de valider l'utilisation de la cohorte POMME et des différents critères établis pour sélectionner les cas et les témoins dans la présente étude.

La variabilité des résultats des études réside, entre autres, dans le fait que le terme « troubles neuro-développementaux » englobe différents types de troubles : (i) Quotient intellectuel, (ii) Retards de développement (troubles des apprentissages, retards d'acquisition...) (iii) Domaines spécifiques (fonctions mnésiques, exécutives, motrices, adaptatives, autres) et (iiii) Troubles du comportement (troubles du spectre autistique, trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité). De plus, les « évènements » pris en compte diffèrent selon les études : QI, soutien scolaire, troubles du comportement, développement moteur, fonctionnement adaptatif, diagnostic de troubles du spectre autistique ou de trouble déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité, ... Notre étude est novatrice dans la mesure où les critères de sélection des cas et des témoins n'ont jamais été utilisés car POMME est, à ce

jour, la seule cohorte qui contient à la fois les données de développement psychomoteur des enfants jusqu'à deux ans, et les données de remboursement de médicaments et soins aux enfants pendant leur vie prénatale et jusqu'à leurs 8 ans. Ils ne permettent pas d'identifier des enfants ayant des troubles psychiatriques précis mais cela ne constitue pas une limite majeure puisque la majorité des troubles neuropsychiatriques chez les enfants ne sont pas isolés mais associés.¹¹⁸

❖ **Limites de l'étude**

Cette étude présente certaines limites qu'il est important de souligner. Premièrement, nous ne pouvons pas affirmer que les cas ont réellement des troubles neuropsychiatriques, car notre algorithme de sélection des cas n'a pas été validé. Néanmoins, nous avons élaboré minutieusement les critères d'inclusion et d'exclusion des enfants de notre étude afin de sélectionner parmi les cas uniquement les enfants chez lesquels la probabilité de troubles neuropsychiatriques était importante et parmi les témoins uniquement les enfants chez lesquels on ne retrouvait aucun signe de trouble neuropsychiatrique. Par exemple, les enfants qui n'ont eu qu'une seule consultation chez un neuropsychiatre, neurologue, psychiatre ou pédopsychiatre n'ont été inclus ni dans la population des cas (car cette unique consultation pouvait avoir abouti à l'absence de diagnostic de trouble neuropsychiatrique), ni dans la population des témoins (car le fait de consulter atteste la plupart du temps de la présence d'un comportement ayant alerté les parents et pousser à amener leur enfant en consultation).

Deuxièmement, le principal biais que nous avons identifié dans cette étude est le biais d'indication. En effet, le type de pathologie pour laquelle la mère a pris un médicament psychotrope (dépression, anxiété, schizophrénie, insomnie...) ainsi que la sévérité de la pathologie ont probablement une influence sur le développement neuropsychiatrique de l'enfant.¹⁰⁹ Certains autres facteurs n'ont pas pu être pris en compte car nous ne disposons pas de toutes les données sociodémographiques. Par exemple, le niveau socio-économique, le QI maternel, etc ne sont pas connus, or plusieurs études ont montré que le neurodéveloppement des enfants était lié à ces différents facteurs.^{119,120} Néanmoins, le niveau d'étude de la mère et la profession des parents ont pu être pris en compte dans nos analyses, ce qui permet de limiter ce biais de confusion.

❖ **Forces de l'étude**

Une des forces de cette étude est la durée de suivi 8372 enfants de la cohorte POMME-2010, pour lesquels les données sont actuellement disponibles jusqu'à leurs 8 ans. Cette durée

est suffisamment longue pour détecter la majorité des troubles neuropsychiatriques de l'enfance.

Cette étude présente également l'avantage d'utiliser, entre autres, les données de développement psychomoteur des enfants provenant des certificats de santé remplis par les médecins pour identifier les cas et les témoins. Chez les jeunes enfants, les principaux signes précurseurs de troubles du développement psychomoteur sont l'absence de babillage, de pointage à distance ou d'autres gestes sociaux pour communiquer à 12 mois ; l'absence de mots à 18 mois et l'absence d'association de mots (non écholaliques) à 24 mois. L'Agence nationale de la santé française a souligné que ces signes ne devaient pas être analysés de manière isolée, mais l'association d'au moins deux signes nécessitait un examen clinique approfondi du développement de l'enfant.¹²¹ C'est pour cette raison que nous avons établi comme critère de sélection des cas la présence d'au moins deux items du développement psychomoteur négatif à 9 mois et deux items négatifs à 24 mois. L'analyse des certificats de santé des cas révèle que leur développement psychomoteur est perturbé dès l'âge de 9 mois. Les items du développement psychomoteur de l'enfant remplis sur les certificats de santé constituent donc des signes précoces d'alerte de trouble du développement psychomoteur. Concernant l'autisme, plusieurs études prospectives affirment que les caractéristiques comportementales définissant l'autisme apparaissent, dans la majorité des cas, entre la fin de la première année et au cours de la deuxième année de vie.¹²²⁻¹²⁴ Parmi nos critères de sélection des cas se trouvent également les consultations chez des spécialistes de neuropsychiatrie. Nous supposons que ce critère permet de repérer précocement les enfants chez lesquels il existe des signes d'anomalie du développement psychomoteur et pour lesquels le diagnostic n'est pas encore posé. Enfin, nous avons identifié les cas par le biais des prescriptions de médicaments indiqués dans les troubles neuropsychiatriques. Ce critère est indispensable mais pas suffisant car le recours aux médicaments psychotropes chez les enfants est faible, surtout en France.¹²⁵

Enfin, l'avantage de cette étude est qu'il s'agit d'une étude exploratoire : nous avons étudié l'exposition prénatale à l'ensemble des classes ATC, sans hypothèse de départ. Il est ressorti une association statistiquement significative entre l'exposition *in utero* aux médicaments psychotropes et les troubles neuropsychiatriques dans l'enfance. Cette association ne s'explique pas par l'exposition prénatale à l'acide valproïque car seulement un enfant a été exposé *in utero* à ce médicament. L'association retrouvée entre exposition prénatale aux psychotropes et troubles neuropsychiatriques dans l'enfance est biologiquement plausible car les médicaments psychotropes agissent au niveau du système nerveux central et franchissent la barrière hématoencéphalique. Les propriétés des médicaments leur permettant de traverser la

barrière hématoencéphalique (petite taille, lipophilie) étant similaires à celles nécessaires au passage du filtre placentaire, ces médicaments atteignent facilement le compartiment fœtal. Leur effet au niveau du système nerveux du fœtus en cours de développement et de maturation peut avoir des conséquences à long terme sur le fonctionnement du cerveau de l'enfant.¹²⁶

Cette étude a donc permis d'identifier des enfants présentant des troubles neuropsychiatriques par le biais de critères prenant en compte les consultations médicales chez des spécialistes de neuropsychiatrie, le remboursement de médicaments psychotropes et de soins spécifiques des troubles neuropsychiatriques et les items du développement psychomoteur vérifiés lors des examens médicaux obligatoires à 9 et 24 mois. Ces critères n'ont jamais été utilisés jusqu'à maintenant du fait du caractère unique de la cohorte POMME. Outre la mise en évidence d'une plus forte exposition prénatale des enfants présentant des troubles neuropsychiatriques à la classe ATC des médicaments du système nerveux, cette étude donne des pistes pour la conduite d'études futures concernant d'autres classes médicamenteuses.

4. POMME : un observatoire des prescriptions chez les enfants au cours du temps.

La dernière étude réalisée dans le cadre de cette thèse présente une description de l'exposition médicamenteuse chez les enfants, depuis la conception jusqu'à l'âge de deux ans. Elle a permis de mettre en évidence une diminution, entre 2010 et 2015, de l'exposition médicamenteuse pendant cette période précoce de l'enfance. La classe d'ATC à laquelle les enfants étaient le plus exposés était celle des voies digestives et du métabolisme pendant la vie intra-utérine et celle des anti-infectieux à usage systémique entre 0 et 2 ans.

Bien que l'objectif de cette étude n'était pas de comparer l'état de santé des enfants à la naissance entre les deux cohortes, ce dernier est apparu moins bon parmi les enfants inclus dans POMME-2015 : plus de malformations congénitales, score APGAR moins bon à 1 minute, davantage de pathologies et d'oxygénothérapie au cours de la première semaine de vie. Bien que la cohorte POMME ne soit pas appropriée pour conclure sur les causes de cette évolution, cette constatation est préoccupante et nécessite des études complémentaires. Parmi les facteurs pouvant en partie expliquer le moins bon état de santé des enfants à la naissance, nous avons observé une augmentation du pourcentage de parents sans profession, ce qui pourrait refléter un niveau socio-économique plus faible.

Comme il s'agit de la première étude décrivant l'exposition médicamenteuse en considérant la vie prénatale et la petite enfance comme un continuum, nos résultats ne peuvent

pas être confrontés en globalité aux études publiés. En revanche, nous pouvons comparer nos résultats sur l'exposition médicamenteuse pendant la vie prénatale à ceux de l'étude menée par Demailly *et al.*, dont l'objectif était de décrire, au sein de l'EGB, la prescription de médicaments aux femmes enceintes entre 2011 et 2014.¹²⁷ A l'échelle régionale de la cohorte POMME, nous avons retrouvé, comme dans l'étude nationale, une diminution des prescriptions d'antibactériens à usage systémique et de médicaments de la classe ATC «Système respiratoire» (notamment de médicaments contre la toux et le rhume), et une augmentation des prescriptions de préparations antianémiques et de médicaments appartenant à la classe ATC «Hormones systémiques » (corticostéroïdes notamment). Concernant l'exposition médicamenteuse entre 0 et 2 ans, nous pouvons comparer nos résultats à ceux de l'étude de Bénard-Larivière *et al.*, menée en 2011 au sein de l'EGB également.⁹¹ Il s'agissait d'une étude descriptive transversale sur la prescription ambulatoire des médicaments en pédiatrie (0-18 ans). Comme dans notre étude, la classe ATC médicamenteuse la plus prescrite aux enfants de moins de deux ans était celle de l'appareil digestif et du métabolisme.

Notre étude a mis en évidence une diminution de la prescription de tous les antibiotiques, sauf l'amoxicilline, entre 2010 et 2015. Cette diminution a également été observée aux États-Unis et aux Pays-Bas.^{128,129} En France, la Haute Autorité de Santé a émis une recommandation en 2014 afin d'éviter la prescription inappropriée des antibiotiques chez les adultes.¹³⁰ Cette recommandation concernait la prescription chez les adultes et, à ce jour, aucune recommandation n'a été émise en France concernant la prescription d'antibiotiques en pédiatrie. Partout dans le monde, les programmes pour promouvoir l'utilisation raisonnée des antibiotiques chez les enfants sont limités.¹³¹ Pourtant, les enfants reçoivent fréquemment des antibiotiques et contribuent à la sélection des souches résistantes.¹³² Ainsi, la diminution de l'exposition aux «Antibiotiques à usage systémique» entre 2010 et 2015, que nous avons observée pendant la vie intra-utérine et après la naissance jusqu'à deux ans est satisfaisante. De plus, ces médicaments étant potentiellement pourvoyeurs d'effets à long terme, tel que l'asthme par exemple, par le biais d'une modification de la composition du microbiote intestinal, une diminution de leur prescription pendant la période précoce de l'enfance est une bonne évolution. Cependant, plus d'un tiers des enfants a été exposé aux antibiotiques *in utero* par le biais de leur mère. Ils ont donc des « antécédents d'exposition aux antibiotiques » à leur naissance, ce qui souligne l'importance de considérer l'exposition aux médicaments pendant la vie prénatale et pendant l'enfance comme un continuum.

Cela étant, le recours aux antibiotiques peut être aussi tout à fait nécessaire dans certaines infections bactériennes. Le fait que nous ayons observé une diminution globale de

l'exposition aux médicaments au cours de la vie prénatale et pendant la petite enfance, alors que l'état de santé des enfants s'est détérioré conduit à s'interroger sur la relation entre ces deux observations et souligne l'importance de considérer attentivement la balance bénéfices/risques des médicaments même à cette période très précoce de la vie.

À notre connaissance, il s'agit de la première étude d'utilisation des médicaments en pédiatrie, qui considère la vie prénatale et la petite enfance comme un continuum. Ces derniers temps, le concept d'exposition pendant la période précoce de l'enfance (« early life exposure ») a émergé dans le contexte des études de sécurité des médicaments à long terme.^{76,133,134} En effet, la vie commence dès la conception et aussi bien la vie prénatale que la petite enfance constituent des moments charnières du développement humain. La naissance ne doit pas être considérée comme le début du développement, mais uniquement comme un événement survenant au début de la vie.⁶³ Cette étude descriptive est une première étape nécessaire dans l'évaluation des risques liés à l'exposition aux médicaments en début de vie..

5. En synthèse : des conséquences à long terme suite à l'exposition médicamenteuse pendant la vie prénatale et la petite enfance

❖ Une forte exposition médicamenteuse pendant les périodes précoces de la vie

Les différentes études réalisées dans le cadre de cette thèse ont permis de mettre en évidence une forte exposition médicamenteuse pendant les périodes précoces de la vie, incluant la vie intra-utérine. L'étude descriptive de la cohorte POMME a révélé que, pendant la période prénatale, les enfants ont été exposés en moyenne à environ 10 médicaments prescrits. Plus de 80% des enfants ont reçu, avant leur naissance, une prescription de médicaments de la classe ATC « Système digestif et métabolisme ». Concernant les médicaments possédant des propriétés atropiniques, nous avons retrouvé que près d'un tiers des enfants avaient été exposés *in utero* à ces médicaments. Après leur naissance et jusqu'à leurs deux ans, les enfants ont reçu en moyenne plus de 20 médicaments différents. Ces chiffres interrogent car, pour la quasi-totalité des médicaments, les effets à long terme suite à une exposition en début d'existence ne sont pas connus. On note toutefois une tendance à la diminution globale de la prescription médicamenteuse aux femmes enceintes et aux enfants entre 2010 et 2015.

❖ Des effets à long terme mis en évidence

Ces travaux de thèse ont permis d'identifier deux associations statistiquement significatives entre une exposition médicamenteuse prénatale et la survenue d'effets à long terme chez les enfants. Premièrement les enfants de la cohorte POMME-2010 exposés *in utero* à des médicaments possédant des propriétés atropiniques ont reçu plus de médicaments contre les troubles digestifs entre 0 et 3 ans. Deuxièmement, les enfants de la cohorte POMME-2010 identifiés comme ayant eu un parcours de soin en neuropsychiatrie ont été plus exposés pendant leur vie prénatale à des médicaments psychotropes que les témoins. Les méthodes utilisées étaient différentes : pour la première étude, un schéma de type « exposé *versus* non exposé » a été utilisé, alors qu'un schéma « cas *versus* témoins » a été utilisé pour la deuxième étude. Ces deux résultats statistiquement significatifs sont confortés par l'existence d'un rationnel pharmacologique pouvant expliquer ces effets.

Les effets à long terme des médicaments suite à une exposition intra-utérine constituent un sujet de préoccupation depuis quelques années et les publications scientifiques dans ce domaine sont nombreuses. Ainsi, la deuxième étude réalisée dans le cadre de ce travail de thèse (effets neuropsychiatriques à long terme après exposition médicamenteuse prénatale) s'inscrit dans une longue lignée d'études publiées sur ce sujet. Il s'agit même des effets à long terme des médicaments après exposition prénatale qui ont fait l'objet du plus grand nombre d'études publiées à ce jour. De nombreuses études évaluant le risque de troubles neurodéveloppementaux, principalement liés à l'exposition prénatale aux médicaments psychotropes, ont été publiées au cours des dix dernières années et leurs résultats sont discordants.¹³⁵⁻¹⁴¹ Notre étude présente deux caractéristiques notables : (i) elle propose de nouveaux critères pour identifier les enfants présentant des troubles neuropsychiatriques prenant en compte les médicaments et soins remboursés aux enfants jusqu'à l'âge de huit ans et les items du développement psychomoteur des certificats médicaux à 9 et 24 mois et (ii) elle n'est pas restreinte à l'étude des médicaments psychotropes, puisque de nombreux médicaments franchissent le filtre placentaire et peuvent potentiellement être responsables d'effets indésirables neuropsychiatriques à long terme.

Au contraire, les effets à long terme digestifs de l'exposition prénatale aux médicaments atropiniques, sujet de la première étude de cette thèse, n'avaient jamais encore été étudiés. Dans la littérature, des études s'intéressant à d'autres types d'effets à long terme suite à une exposition médicamenteuse prénatale ont été publiées. Par exemple, la survenue de pathologies allergiques dans l'enfance, et notamment d'asthme, a été associée à l'exposition prénatale aux

médicaments antiacides gastriques^{12,142,143}, aux antibiotiques^{76,144} ou encore aux antidépresseurs.¹⁴⁵ Enfin, plusieurs études pharmacoépidémiologiques ont été conduites pour évaluer l'association entre l'exposition médicamenteuse prénatale et la survenue de cancer pendant l'enfance.¹⁴⁶⁻¹⁵¹

Les deux études d'effets indésirables à long terme présentées dans cette thèse n'ont pas permis de mettre en évidence une période à risque pour ces effets lors d'exposition médicamenteuse pendant la vie prénatale. Les associations entre l'exposition médicamenteuse *in utero* et l'évènement dans l'enfance étaient statistiquement significatives quelle que soit la période, avec une association plus forte lors d'exposition au cours des 2^{ème}/3^{ème} trimestres pour les médicaments atropiniques et une association plus forte lors d'exposition au cours du 1^{er} trimestre pour les médicaments psychotropes. L'ensemble de la période de vie intra-utérine constituerait donc une période à risque d'effets indésirables médicamenteux à long terme. Ces observations sont cohérentes avec la publication n°5, qui met en avant la nécessité de considérer la période précoce de l'enfance (« early life exposure »), c'est-à-dire la période prénatale et la petite enfance comme un continuum pour l'étude des conséquences à long terme des médicaments.

6. Perspectives d'utilisation de la cohorte POMME pour l'étude des effets à long terme des médicaments

L'évaluation des effets à long terme des médicaments après exposition prénatale constitue actuellement un enjeu majeur. En effet, la survenue d'un trouble neuropsychiatrique dans l'enfance, d'asthme ou de cancer par exemple doit être évaluée au même titre que les effets à court terme comme les malformations congénitales. Jusqu'à présent l'accent a été mis sur l'évaluation des effets à court terme et de nombreuses sources de données sont disponibles pour les étudier. Les effets à long terme, quant à eux, nécessitent pour pouvoir être étudiés en pharmaco-épidémiologie, d'outils bien spécifiques devant répondre à certains critères qui ont déjà été présentés dans cette thèse (i) lien mère-enfant établi, ii) données précises et exhaustives sur l'exposition médicamenteuse pendant la vie intra-utérine, iii) données sur l'état de santé des mères et des enfants, iiiii) effectif suffisant pour détecter des associations faibles et iiiiii) période de suivi des enfants suffisamment longue pour identifier des pathologies de l'enfance, voire de l'adolescence ou de l'âge adulte). Il existe des bases de données qui permettent l'étude des effets à long terme des médicaments, et chacune présente des avantages et des limites. Les forces et les faiblesses de la cohorte POMME ont été présentées dans le premier chapitre de

cette thèse. A l'avenir, on tentera d'outrepasser les limites de la cohorte POMME par plusieurs moyens.

6.1. Perspectives méthodologiques

Certaines particularités de la cohorte POMME, telle que l'absence d'information sur certains facteurs de confusion, sont potentiellement pourvoyeuses de biais lors de l'interprétation des résultats des études d'effets à long terme des médicaments après exposition prénatale. Nous allons présenter différentes méthodes qui pourront être utilisées pour limiter le biais de confusion d'une part, et pour prendre en compte les données manquantes dans POMME d'autre part.

- *Méthodes pour limiter le biais de confusion*

Le manque d'information concernant différents facteurs de confusion est un élément commun à la plupart des bases de données de santé administratives. Ces dernières années ont vu le développement de méthodes pour mieux maîtriser les biais de confusion dans les études observationnelles.¹⁵² Certaines méthodes pourraient être utilisées dans le futur lors de la réalisation d'études sur les effets à long terme des médicaments après exposition pendant les périodes précoces de la vie au sein de la cohorte POMME. On peut distinguer les méthodes permettant de prendre en compte les facteurs de confusion mesurés, comme par exemple l'utilisation du score de propension ou encore la comparaison à un groupe témoin positif, des méthodes qui permettent d'aller plus loin et de prendre en compte des facteurs de confusion non mesurés pour l'étude, telle que l'analyse quantitative des biais.

Le **score de propension** est calculé pour chaque sujet à partir des facteurs de confusion mesurés et représente la probabilité du patient d'être exposé au médicament d'intérêt. Il permet de réduire un large ensemble de facteurs de confusion à un seul score de synthèse. Il peut être utilisé pour appairer les sujets, stratifier, ajuster ou pondérer le modèle. Le score de propension est un outil puissant pour prendre en compte les facteurs de confusion mesurés. Il pourra, dans le futur, être utilisé lors de la réalisation d'études d'effets à long terme après exposition médicamenteuse prénatale dans la cohorte POMME. Cependant, la principale limite lors de l'utilisation d'un score de propension est qu'il ne prend pas en compte les facteurs de confusion non mesurés. De plus, l'appariement de sujets sur les scores de propension nécessite l'exclusion, lors des analyses statistiques, d'une certaine proportion de la population car tous

les sujets ne peuvent pas être appariés. Cela entraîne une perte de données qui peut réduire la précision de l'association estimée entre le médicament et l'effet.¹⁵³

La **comparaison à un groupe témoin positif** consiste à définir un groupe de sujets témoins qui présente des caractéristiques les plus proches possibles de celles des sujets exposés. L'idéal serait que les témoins aient l'indication pour la prise du médicament mais ne le prennent pas. Cela pourra être mis en œuvre dans POMME en définissant le groupe des témoins comme les sujets exposés au médicament étudié dans les mois précédant la grossesse mais non exposés pendant la grossesse. Par exemple, Momen *et al.* ont conduit une étude visant à évaluer le risque de cancer associé à l'exposition prénatale aux antidépresseurs, dans laquelle ils ont défini le groupe témoin comme les femmes exposées au cours des 2 ans précédant la grossesse uniquement.¹⁵⁴ Cette méthode permet de prendre en compte la pathologie pour laquelle la mère prend le médicament. En revanche, elle ne permet pas de s'affranchir totalement du biais d'indication car il est probable que les femmes qui peuvent arrêter leur médicament pendant la grossesse ont une pathologie moins sévère que celles qui ne peuvent pas.

L'**analyse quantitative des biais** (QBA) est un outil épidémiologique qui permet d'estimer l'ampleur et l'orientation des biais potentiels et de quantifier l'incertitude liée à ces biais, en fonction d'hypothèses concernant les paramètres des facteurs de confusion, formulées à partir des données de la littérature.¹⁵⁵ Ainsi, cette méthode permet de prendre en compte des facteurs de confusion identifiés dans des études ultérieures et dont l'effet sur l'évènement a pu être quantifié, mais qui ne sont pas disponibles dans la base de données utilisée pour la réalisation de l'étude. Elle consiste à calculer des « Risques relatifs corrigés » (ou « bias-corrected relative-risks ») pour chaque facteur de confusion non disponible. Cette méthode a été utilisée par exemple par Masarwa *et al.* pour estimer le risque de TDAH après exposition prénatale au paracétamol.¹⁵⁶ Les résultats de cette étude ont suggéré que l'association rapportée entre l'utilisation de paracétamol pendant la grossesse et un risque accru de TDAH chez les enfants s'expliquait par la présence de facteurs de confusion non mesurés. Les auteurs ont conclu que l'analyse quantitative des biais était particulièrement importante lors de l'évaluation d'associations pour lesquelles le mécanisme physiopathologique n'est pas établi et lorsque la pathologie étudiée chez l'enfant est d'origine multifactorielle, ce qui est le cas pour la majorité des effets à long terme étudiés chez les enfants. Cela étant, l'analyse quantitative des biais reste rarement utilisée lors de la réalisation d'études de pharmaco-épidémiologie du fait de la complexité de cette méthode. De plus, elle nécessite de formuler des hypothèses sur les paramètres des facteurs de confusion dont l'exactitude dépend de la qualité des études disponibles dans la littérature. Enfin l'analyse quantitative des biais ne permet pas de conclure

à la présence ou non d'une association causale mais indique seulement si le résultat obtenu est biaisé ou non et quantifie ce biais. Les futures études qui seront conduites dans la cohorte POMME pourront être complétées par une analyse quantitative des biais pour en conforter les résultats.

- *Méthodes pour prendre en compte les données manquantes*

La base de données POMME est exhaustive concernant les données de remboursements de médicaments et soins de santé aux mères pendant la grossesse et aux enfants. Cependant, il existe des données manquantes pour les variables dont l'information provient des certificats de santé recueillis par la PMI. En effet, les pourcentages de retour des certificats sont de 93% pour le certificat à 8 jours, 79% à 9 mois et 55% à 2 ans. Certaines des informations recueillies via les certificats de santé, tels que par exemple le niveau éducationnel des parents, la consommation d'alcool ou encore de tabac pendant la grossesse, reflètent les différents facteurs de confusion potentiels qu'il est important de prendre en compte dans les études de risques.⁸⁴⁻

⁹⁰ Or la présence de données manquantes est problématique car elle rend les variables non exploitables dans les modèles statistiques. Cette problématique est également commune à l'ensemble des bases de données, notamment celles recueillant des informations par le biais de questionnaires.

Les données manquantes peuvent être classées en trois groupes (« Missing Completely At Random », « Missing At Random » et « Missing Not At Random ») selon la cause de la non réponse.¹⁵⁷ i) Les données « Missing Completely At Random » (MCAR) sont des données manquantes du fait du hasard. Si l'on pouvait récupérer ces données *a posteriori*, il n'existerait pas de différence systématique entre ces données et les données déjà disponibles. ii) Les données sont qualifiées de « Missing At Random » (MAR) quand la non-réponse peut être expliquée par les données disponibles pour le sujet mais pas par la donnée manquante. Par exemple, les femmes enceintes dépressives ont tendance à moins déclarer qu'elles fument que les femmes enceintes qui ne sont pas dépressives. iii) Enfin, les données sont qualifiées de « Missing Not At Random » (MNAR) lorsque l'absence de réponse est liée à la valeur de la variable ayant des données manquantes. Par exemple, les femmes enceintes qui fument répondent moins souvent à la question sur le statut tabagique durant la grossesse que celles qui ne fument pas.

Plusieurs méthodes ont été développées pour tenter de résoudre le problème des données manquantes. La méthode consistant à supprimer les sujets ayant une donnée manquante et à

n'inclure dans le modèle statistique que les cas complets est la plus couramment utilisée. Elle n'est cependant envisageable que quand le pourcentage de données manquantes n'excède pas 5% car au-delà la perte d'information est trop importante et les résultats de l'étude risquent d'être biaisés. Des approches plus complexes et donc moins souvent utilisées consistent à remplacer la mesure manquante par une valeur plausible en fonction des autres observations disponibles : il s'agit des méthodes d'imputation. Il existe des méthodes d'imputation simple et des méthodes d'imputation multiple. Néanmoins, ces méthodes ont des limites car le principal élément à prendre en compte lors de l'imputation de données manquantes est la raison pour laquelle les données sont manquantes (données MCAR, MAR ou MNAR) et l'imputation est d'autant plus délicate que le mécanisme à l'origine de la non réponse est lié à la valeur de la donnée manquante.

La cohorte POMME est extrêmement riche. La table regroupant les caractéristiques des enfants et de leurs parents contient à elle seule 235 variables. Puisque certaines variables ne sont pas utilisables en l'état car elles contiennent trop de données manquantes, la mise en place d'une méthode pour prendre en compte ces données manquantes permettra de perfectionner « l'outil » POMME.

6.2. Perspectives d'élargissement de POMME

- *Implémentation de sujets et de variables supplémentaires*

Actuellement, l'inclusion des enfants dans la cohorte POMME est réalisée sur une durée d'un an tous les cinq ans (2010, 2015, 2020...). Il pourrait être envisagé d'inclure les enfants plus régulièrement, tous les deux ans voire tous les ans, afin d'augmenter la puissance de la cohorte. Cela permettrait également la réalisation d'études utilisant la méthode des « siblings », qui consiste à appairer les sujets exposés à leurs propres frères ou sœurs non exposés. La comparaison au sein d'une même fratrie permet de s'affranchir de nombreux facteurs de confusion familiaux, comme les facteurs génétiques et socioéconomiques. Cette méthode est très intéressante mais elle est souvent difficile à mettre en œuvre car elle nécessite des effectifs particulièrement grands pour que la puissance de l'étude reste suffisante après n'avoir gardé que les paires discordantes (un sujet exposé et son frère/sa sœur non exposé(e)). Une implémentation plus fréquente de la cohorte permettrait d'envisager l'utilisation de ce schéma d'étude.

L'ajout de certaines données qui constituent des indicateurs socio-économiques apporterait beaucoup de valeur à la cohorte. Par exemple, l'INSEE a calculé des données

carroyées sur la base de 26 indicateurs socio-économiques, à l'échelle de 200 mètres.¹⁵⁸ Parmi ces informations se trouvent notamment le nombre de ménages de 5 individus ou plus, le nombre de familles monoparentales, le niveau de vie des ménages, le nombre de ménages propriétaires, le nombre de logements sociaux ou encore les années de construction des logements. Ces statistiques locales permettent d'observer plus finement la situation socio-économique de la population de zones géographiques très ciblées. L'ajout de cette information précieuse, dans le respect des règles de confidentialités des données, constituerait un atout majeur pour la cohorte POMME.

Pour pallier le biais de classification lié au fait que la prescription d'un médicament ne reflète pas toujours l'exposition, il est possible d'imaginer d'ajouter à POMME des données relatives au dosage de médicaments chez les mères pendant la grossesse ou chez les enfants, en collaboration avec des laboratoires d'analyses médicaux, hospitaliers ou non. Par exemple, des chercheurs américains ont étudié l'association entre la survenue de TDAH ou d'autisme et la présence de métabolites du paracétamol au niveau du sang de cordon ombilical.¹⁵⁹ Cette démarche est particulièrement intéressante pour l'étude de médicaments disponibles en vente libre, tel que le paracétamol.

Enfin, puisque de nombreux mécanismes impliqués dans les effets à long terme passent par la modification du génome, il pourrait être intéressant à l'avenir d'ajouter dans la cohorte des données de séquençage du génome afin de réaliser des études multidisciplinaires, en collaboration notamment avec des généticiens, pour mieux comprendre certains mécanismes d'action des médicaments dans la survenue d'effets indésirables à long terme.

- *Perspectives de croisement de POMME avec d'autres sources de données*

Certaines sources de données existent déjà en Haute-Garonne et en France, et contiennent des informations complémentaires de celles de POMME. Les perspectives pour l'amélioration de POMME incluent le couplage à certaines de ces sources. Par exemple, le registre des handicaps de l'enfant en Haute-Garonne (RHE31) dispose d'informations exhaustives précieuses concernant les diagnostics de troubles envahissants du développement chez les enfants. Le couplage de ce registre avec la cohorte POMME permettrait l'étude du risque de survenue de ces handicaps après exposition médicamenteuse pendant les périodes de vie précoces.

Les données de la cohorte POMME pourrait également être couplées avec les données provenant du PMSI, afin notamment de disposer de données concernant les diagnostics posés chez les enfants.

Puisque de nombreux effets à long terme sont également liés à des expositions environnementales, il pourrait être envisagé un couplage de la cohorte POMME avec la cohorte ELFE, qui est la première étude française d'envergure nationale consacrée au suivi des enfants, de la naissance à l'âge adulte, qui aborde les multiples aspects de leur vie sous l'angle des sciences sociales, de la santé et de l'environnement.¹⁶⁰ L'étude Elfe a pour objectif de suivre des enfants de la naissance à l'âge adulte afin de mieux comprendre comment leur environnement affecte, de la période intra-utérine à l'adolescence, leur développement, leur santé et leur socialisation. Plus de 18 000 enfants, éligibles selon leur date et leur lieu de naissance, ont été inclus en 2011 dans la cohorte Elfe, dont 449 en Midi-Pyrénées. Même si tous les enfants inclus dans POMME-2010 ne pourront pas être reliés à ceux d'ELFE, l'apport d'informations pour certains des enfants serait particulièrement intéressant.

- *Contribution de POMME dans un « Common data model » européen*

Au niveau international, le consortium appelé ConcePTION, a été mis en place en 2019 pour répondre à un appel d'offre de la commission européenne. ConcePTION a été créé, dans le cadre d'un IMI (Innovative Medicines Initiative), afin de mettre en commun les données disponibles et les compétences de différents pays européens dans le domaine de l'évaluation des médicaments pendant la grossesse. Ce consortium regroupe de nombreux partenaires européens (Karolinska Institute, Université d'Oslo, Saint George's University of London, University of Ulster, University of Ferrara...). La construction du « Common Data Model » est actuellement en cours. Cela implique d'harmoniser les données de chacune des sources afin de pouvoir, à l'avenir, appliquer le même programme à chaque base de données pour la réalisation d'études multicentriques. Par son inclusion dans ce « Common Data Model », la cohorte POMME a désormais sa place à côté des sources de données européennes pour l'évaluation des effets à long terme des médicaments.

Conclusion

L'étude des effets à long terme des médicaments est indispensable pour mieux connaître leur balance bénéfices-risques au cours des phases précoces de la vie, c'est-à-dire pendant la vie prénatale et la petite enfance. Jusqu'à présent, la majorité des études s'est intéressée aux effets de l'exposition prénatale sur le neuro-développement. Pourtant, l'exposition à des médicaments pendant les phases précoces de la vie peut avoir des conséquences variées sur de nombreux organes ou systèmes. Une expertise en pharmacologie permet d'anticiper certains de ces effets à long terme, qui peuvent s'expliquer par les propriétés pharmacodynamiques des médicaments. Par exemple, l'hypothèse des effets digestifs suite à un blocage des récepteurs muscariniques pendant la vie prénatale a été vérifiée par la première étude réalisée dans le cadre de cette thèse, et confortée par le fait que les effets digestifs étaient d'autant plus intenses que la charge atropinique prénatale était élevée.

En pharmaco-épidémiologie, l'étude de ce type d'effets nécessite des sources de données adaptées. Les travaux réalisés dans le cadre de cette thèse ont montré que la cohorte POMME est un outil utile pour l'évaluation de ce type d'effets. POMME présente certains atouts pour l'étude des conséquences à long terme de l'exposition médicamenteuse prénatale et les perspectives pour la perfectionner sont nombreuses. Elle peut apporter une contribution française pertinente à des études multicentriques de grande ampleur.

Références

1. Tournay V, Pariente A. [Understanding the distrust towards the assessment of medicines. Beyond conflict of interests]. *Thérapie*. 2018;73(4):341-348. doi:10.1016/j.therap.2018.03.004
2. Homepage | NICHD - Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development. Accessed June 2, 2020. <https://www.nichd.nih.gov/>
3. Given JE, Loane M, Luteijn JM, et al. EUROMediCAT signal detection: an evaluation of selected congenital anomaly-medication associations. *Br J Clin Pharmacol*. 2016;82(4):1094-1109. doi:10.1111/bcp.12947
4. Robert E, Guibaud P. Maternal valproic acid and congenital neural tube defects. *Lancet Lond Engl*. 1982;2(8304):937. doi:10.1016/s0140-6736(82)90908-4
5. Christianson AL, Chesler N, Kromberg JG. Fetal valproate syndrome: clinical and neuro-developmental features in two sibling pairs. *Dev Med Child Neurol*. 1994;36(4):361-369. doi:10.1111/j.1469-8749.1994.tb11858.x
6. Schmitz B, Krämer G, Helmstädter C, et al. [Neuropsychological outcome following intrauterine exposure to valproate]. *Nervenarzt*. 2006;77(8):901-911. doi:10.1007/s00115-006-2085-z
7. Eléfant E, Boyer M, Boyer P, Galliot B, Roux C. Teratogenic Agent Information Centre: fifteen years of counseling and pregnancy follow-up. *Teratology*. 1992;46(1):35-44. doi:10.1002/tera.1420460107
8. Elefant E, Vauzelle C, Beghin D. [Centre de référence sur les agents tératogènes (CRAT): a pioneer center]. *Thérapie*. 2014;69(1):39-45. doi:10.2515/therapie/2014004
9. Christensen J, Grønborg TK, Sørensen MJ, et al. Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. *JAMA*. 2013;309(16):1696-1703. doi:10.1001/jama.2013.2270
10. Laronda MM, Unno K, Butler LM, Kurita T. The development of cervical and vaginal adenosis as a result of diethylstilbestrol exposure in utero. *Differ Res Biol Divers*. 2012;84(3):252-260. doi:10.1016/j.diff.2012.05.004
11. Tournaire M, Epelboin S, Devouche E, et al. Adverse health effects in children of women exposed in utero to diethylstilbestrol (DES). *Thérapie*. 2016;71(4):395-404. doi:10.1016/j.therap.2016.01.006
12. Dehlink E, Yen E, Leichtner AM, Hait EJ, Fiebigler E. First evidence of a possible

association between gastric acid suppression during pregnancy and childhood asthma: a population-based register study. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol*. 2009;39(2):246-253. doi:10.1111/j.1365-2222.2008.03125.x

13. Xu Y, Sari Y, Zhou FC. Selective serotonin reuptake inhibitor disrupts organization of thalamocortical somatosensory barrels during development. *Brain Res Dev Brain Res*. 2004;150(2):151-161. doi:10.1016/j.devbrainres.2003.02.001

14. Ansorge MS, Zhou M, Lira A, Hen R, Gingrich JA. Early-life blockade of the 5-HT transporter alters emotional behavior in adult mice. *Science*. 2004;306(5697):879-881. doi:10.1126/science.1101678

15. Olivier JDA, Vallès A, van Heesch F, et al. Fluoxetine administration to pregnant rats increases anxiety-related behavior in the offspring. *Psychopharmacology (Berl)*. 2011;217(3):419-432. doi:10.1007/s00213-011-2299-z

16. Gaspar P, Cases O, Maroteaux L. The developmental role of serotonin: news from mouse molecular genetics. *Nat Rev Neurosci*. 2003;4(12):1002-1012. doi:10.1038/nrn1256

17. Kiryanova V, McAllister BB, Dyck RH. Long-term outcomes of developmental exposure to fluoxetine: a review of the animal literature. *Dev Neurosci*. 2013;35(6):437-439. doi:10.1159/000355709

18. Hermansen TK, Melinder A. Prenatal SSRI exposure: Effects on later child development. *Child Neuropsychol J Norm Abnorm Dev Child Adolesc*. 2015;21(5):543-569. doi:10.1080/09297049.2014.942727

19. Casper RC, Fleisher BE, Lee-Ancas JC, et al. Follow-up of children of depressed mothers exposed or not exposed to antidepressant drugs during pregnancy. *J Pediatr*. 2003;142(4):402-408. doi:10.1067/mpd.2003.139

20. Oberlander TF, Reebye P, Misri S, Papsdorf M, Kim J, Grunau RE. Externalizing and attentional behaviors in children of depressed mothers treated with a selective serotonin reuptake inhibitor antidepressant during pregnancy. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2007;161(1):22-29. doi:10.1001/archpedi.161.1.22

21. Malm H, Brown AS, Gissler M, et al. Gestational Exposure to Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Offspring Psychiatric Disorders: A National Register-Based Study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2016;55(5):359-366. doi:10.1016/j.jaac.2016.02.013

22. Suri R, Helleman G, Stowe ZN, Cohen LS, Aquino A, Altshuler LL. A prospective, naturalistic, blinded study of early neurobehavioral outcomes for infants following prenatal antidepressant exposure. *J Clin Psychiatry*. 2011;72(7):1002-1007. doi:10.4088/JCP.10m06135

23. Tordjman S, Anderson GM, Cohen D, et al. Presence of autism, hyperserotonemia, and severe expressive language impairment in Williams-Beuren syndrome. *Mol Autism*. 2013;4(1):29. doi:10.1186/2040-2392-4-29
24. Chandana SR, Behen ME, Juhász C, et al. Significance of abnormalities in developmental trajectory and asymmetry of cortical serotonin synthesis in autism. *Int J Dev Neurosci Off J Int Soc Dev Neurosci*. 2005;23(2-3):171-182. doi:10.1016/j.ijdevneu.2004.08.002
25. Murphy DGM, Daly E, Schmitz N, et al. Cortical serotonin 5-HT_{2A} receptor binding and social communication in adults with Asperger's syndrome: an in vivo SPECT study. *Am J Psychiatry*. 2006;163(5):934-936. doi:10.1176/ajp.2006.163.5.934
26. Nijenhuis CM, Horst PGJ ter, Berg LTW de J den, Wilffert B. Disturbed development of the enteric nervous system after in utero exposure of selective serotonin re-uptake inhibitors and tricyclic antidepressants. Part 1: Literature review. *Br J Clin Pharmacol*. 2012;73(1):16-26. doi:10.1111/j.1365-2125.2011.04075.x
27. Herbst AL. Clear cell adenocarcinoma and the current status of DES-exposed females. *Cancer*. 1981;48(S1):484-488. doi:10.1002/1097-0142(19810715)48:1+<484::AID-CNCR2820481308>3.0.CO;2-X
28. Tomatis L, Aitio A, Wilbourn J, Shuker L. Human Carcinogens So Far Identified. *Jpn J Cancer Res*. 1989;80(9):795-807. doi:10.1111/j.1349-7006.1989.tb01717.x
29. Newbold RR. Lessons learned from perinatal exposure to diethylstilbestrol. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2004;199(2):142-150. doi:10.1016/j.taap.2003.11.033
30. McLachlan JA, Newbold RR, Bullock BC. Long-term effects on the female mouse genital tract associated with prenatal exposure to diethylstilbestrol. *Cancer Res*. 1980;40(11):3988-3999.
31. Huseby RA. Estrogen-induced Leydig cell tumor in the mouse: a model system for the study of carcinogenesis and hormone dependency. *J Toxicol Environ Health Suppl*. 1976;1:177-192.
32. Newbold RR, McLachlan JA. Transplacental hormonal carcinogenesis: diethylstilbestrol as an example. *Prog Clin Biol Res*. 1996;394:131-147.
33. Ma L, Benson GV, Lim H, Dey SK, Maas RL. Abdominal B (AbdB) Hoxa genes: regulation in adult uterus by estrogen and progesterone and repression in müllerian duct by the synthetic estrogen diethylstilbestrol (DES). *Dev Biol*. 1998;197(2):141-154. doi:10.1006/dbio.1998.8907
34. Pavlova A, Boutin E, Cunha G, Sassoon D. Msx1 (Hox-7.1) in the adult mouse uterus:

cellular interactions underlying regulation of expression. *Dev Camb Engl*. 1994;120(2):335-345.

35. Hocher B. More than genes: the advanced fetal programming hypothesis. *J Reprod Immunol*. 2014;104-105:8-11. doi:10.1016/j.jri.2014.03.001

36. Joss-Moore LA, Lane RH. The developmental origins of adult disease. *Curr Opin Pediatr*. 2009;21(2):230-234. doi:10.1097/mop.0b013e328326773b

37. Faa G, Manchia M, Pintus R, Gerosa C, Marcialis MA, Fanos V. Fetal programming of neuropsychiatric disorders. *Birth Defects Res Part C Embryo Today Rev*. 2016;108(3):207-223. doi:10.1002/bdrc.21139

38. Moisiadis VG, Matthews SG. Glucocorticoids and fetal programming part 2: Mechanisms. *Nat Rev Endocrinol*. 2014;10(7):403-411. doi:10.1038/nrendo.2014.74

39. Seckl JR, Cleasby M, Nyirenda MJ. Glucocorticoids, 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase, and fetal programming. *Kidney Int*. 2000;57(4):1412-1417. doi:10.1046/j.1523-1755.2000.00984.x

40. Beau A-B, Montastruc J-L, Lacroix I, Montastruc F, Hurault-Delarue C, Damase-Michel C. Atropinic burden of drugs during pregnancy and psychological development of children: a cohort study in the EFEMERIS database. *Br J Clin Pharmacol*. Published online January 1, 2016:n/a-n/a. doi:10.1111/bcp.12978

41. Hyams JS, Di Lorenzo C, Saps M, Shulman RJ, Staiano A, van Tilburg M. Functional Disorders: Children and Adolescents. *Gastroenterology*. Published online February 15, 2016. doi:10.1053/j.gastro.2016.02.015

42. Goodman LS, Hardman JG, Limbird LE, Gilman AG. *Goodman & Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics*. Tenth edition. The McGraw_Hill; 2001.

43. Retailleau E. La charge atropinique des ordonnances : une étude de pharmaco-épidémiologie à l'officine en 2013. Published online December 6, 2013. Accessed February 23, 2016. <http://thesesante.ups-tlse.fr/357/>

44. Laroche ML, Charmes JP, Bouthier F, Merle L. Inappropriate medications in the elderly. *Clin Pharmacol Ther*. 2009;85(1):94-97. doi:10.1038/clpt.2008.214

45. West T, Pruchnicki MC, Porter K, Emptage R. Evaluation of anticholinergic burden of medications in older adults. *J Am Pharm Assoc JAPhA*. 2013;53(5):496-504. doi:10.1331/JAPhA.2013.12138

46. Encha-Razavi F, Escudier E. *Embryologie clinique*. Masson.; 1995.

47. Moore KL, Persaud TVN. *The Developing Human : Clinically Oriented Embryology*. 5th ed. Saunders; 1993.

48. Intestin moyen; Introduction; Rotation intestinale. Accessed October 16, 2020. <http://www.embryology.ch/francais/sdigestive/mitteldarm01.html#darmdrehung>
49. Papp JG. Autonomic responses and neurohumoral control in the human early antenatal heart. *Basic Res Cardiol.* 1988;83(1):2-9.
50. Mao C, Lv J, Li H, Chen Y, Wu J, Xu Z. Development of fetal nicotine and muscarinic receptors in utero. *Braz J Med Biol Res Rev Bras Pesqui Médicas E Biológicas Soc Bras Biofísica Al.* 2007;40(5):735-741.
51. Hart SL. The effects of drugs on human foetal intestine. *West Afr J Pharmacol Drug Res.* 1975;2(1):57-64.
52. Oyachi N, Lakshmanan J, Ahanya SN, Bassiri D, Atkinson JB, Ross MG. Development of ovine fetal ileal motility: role of muscarinic receptor subtypes. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;189(4):953-957.
53. Acosta R, Lee JJ, Oyachi N, Buchmiller-Crair TL, Atkinson JB, Ross MG. Anticholinergic suppression of fetal rabbit upper gastrointestinal motility. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet.* 2002;11(3):153-157. doi:10.1080/jmf.11.3.153.157
54. Vannucchi MG, Faussone-Pellegrini MS. Differentiation of cholinergic cells in the rat gut during pre- and postnatal life. *Neurosci Lett.* 1996;206(2-3):105-108.
55. Orphanet: Maladie de Hirschsprung. Accessed June 18, 2016. http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=FR&Expert=388
56. Moreno-Bruna M-D, de Montgolfier I, Chabaud M, Dommergues M. [Case report: neonatal delayed peristalsis after in-utero exposure to clozapine]. *Arch Pédiatrie Organe Off Société Fr Pédiatrie.* 2012;19(9):913-916. doi:10.1016/j.arcped.2012.06.019
57. Nijenhuis CM, Horst PGJ ter, Berg LTW de J den, Wilffert B. Disturbed development of the enteric nervous system after in utero exposure of selective serotonin re-uptake inhibitors and tricyclic antidepressants. Part 1: Literature review. *Br J Clin Pharmacol.* 2012;73(1):16-26. doi:10.1111/j.1365-2125.2011.04075.x
58. Nijenhuis CM, ter Horst PGJ, van Rein N, Wilffert B, de Jong-van den Berg LTW. Disturbed development of the enteric nervous system after in utero exposure of selective serotonin re-uptake inhibitors and tricyclic antidepressants. Part 2: Testing the hypotheses. *Br J Clin Pharmacol.* 2012;73(1):126-134. doi:10.1111/j.1365-2125.2011.04081.x
59. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-5TM, 5th Ed.* American Psychiatric Publishing, Inc.; 2013:xliv, 947. doi:10.1176/appi.books.9780890425596
60. Fleiss B, Rivkees SA, Gressens P. Early origins of neuropsychiatric disorders. *Pediatr*

Res. 2019;85(2):113-114. doi:10.1038/s41390-018-0225-3

61. Atladottir HO, Gyllenberg D, Langridge A, et al. The increasing prevalence of reported diagnoses of childhood psychiatric disorders: a descriptive multinational comparison. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2015;24(2):173-183. doi:10.1007/s00787-014-0553-8
62. Bouquet É, Star K, Jonville-Béra AP, Durrieu G. Pharmacovigilance in pediatrics. *Therapie*. 2018;73(2):171-180. doi:10.1016/j.therap.2017.11.012
63. Villar J, Papageorgiou AT, Pang R, et al. Monitoring human growth and development: a continuum from the womb to the classroom. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;213(4):494-499. doi:10.1016/j.ajog.2015.07.002
64. Accueil - Association d'Aide aux Parents d'Enfants souffrant du Syndrome de l'Anti-Convulsivant. Accessed June 4, 2020. <https://www.apesac.org/>
65. D.E.S. France - Réseau D.E.S. France. Accessed June 4, 2020. <http://www.des-france.org/accueil/index.php>
66. Bliddal M, Broe A, Pottegård A, Olsen J, Langhoff-Roos J. The Danish Medical Birth Register. *Eur J Epidemiol*. 2018;33(1):27-36. doi:10.1007/s10654-018-0356-1
67. Magnus P, Birke C, Vejrup K, et al. Cohort Profile Update: The Norwegian Mother and Child Cohort Study (MoBa). *Int J Epidemiol*. 2016;45(2):382-388. doi:10.1093/ije/dyw029
68. Présentation d'EFEMERIS. Accessed June 2, 2020. <http://www.efemeris.fr/>
69. Blotière P-O, Weill A, Dalichampt M, 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):763-770. doi:10.1002/pds.4556
70. Andrade SE, Bérard A, Nordeng HME, Wood ME, van Gelder MMHJ, Toh S. Administrative Claims Data Versus Augmented Pregnancy Data for the Study of Pharmaceutical Treatments in Pregnancy. *Curr Epidemiol Rep*. 2017;4(2):106-116. doi:10.1007/s40471-017-0104-1
71. Grazuleviciene R, Andrusaityte S, Petraviciene I, Balseviciene B. Impact of Psychosocial Environment on Young Children's Emotional and Behavioral Difficulties. *Int J Environ Res Public Health*. 2017;14(10). doi:10.3390/ijerph14101278
72. Husebye ESN, Gilhus NE, Spigset O, Daltveit AK, Bjørk MH. Language impairment in children aged 5 and 8 years after antiepileptic drug exposure in utero - the Norwegian Mother and Child Cohort Study. *Eur J Neurol*. 2020;27(4):667-675. doi:10.1111/ene.14140
73. Axelsson O. The Swedish Medical Birth Register. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2003;82(6):491-492. doi:10.1034/j.1600-0412.2003.00172.x

74. Wettermark B, Hammar N, Fored CM, et al. The new Swedish Prescribed Drug Register--opportunities for pharmacoepidemiological research and experience from the first six months. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2007;16(7):726-735. doi:10.1002/pds.1294
75. Charlton RA, Neville AJ, Jordan S, et al. Healthcare databases in Europe for studying medicine use and safety during pregnancy. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2014;23(6):586-594. doi:10.1002/pds.3613
76. Yoshida S, Ide K, Takeuchi M, Kawakami K. Prenatal and early-life antibiotic use and risk of childhood asthma: A retrospective cohort study. *Pediatr Allergy Immunol Off Publ Eur Soc Pediatr Allergy Immunol.* 2018;29(5):490-495. doi:10.1111/pai.12902
77. Damase-Michel C, Lapeyre-Mestre M, Moly C, Fournié A, Montastruc JL. [Drug use during pregnancy: survey in 250 women consulting at a university hospital center]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 2000;29(1):77-85.
78. Ylinen S, Hämeen-Anttila K, Sepponen K, Lindblad AK, Ahonen R. The use of prescription medicines and self-medication among children--a population-based study in Finland. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2010;19(10):1000-1008. doi:10.1002/pds.1963
79. Martín-Pérez M, López De Andrés A, Barcenilla González MÁ, et al. Parental administration of over-the-counter medication to Spanish children: A population-based national study. *J Spec Pediatr Nurs JSPN.* 2016;21(2):64-73. doi:10.1111/jspn.12141
80. Du Y, Knopf H. Self-medication among children and adolescents in Germany: results of the National Health Survey for Children and Adolescents (KiGGS). *Br J Clin Pharmacol.* 2009;68(4):599-608. doi:10.1111/j.1365-2125.2009.03477.x
81. Escourrou B, Bouville B, Bismuth M, Durrieu G, Oustric S. [Self-medication in children by parents: a real risk? A cross-sectional descriptive study]. *Rev Prat.* 2010;60(6 Suppl):27-34.
82. Kogan MD, Pappas G, Yu SM, Kotelchuck M. Over-the-counter medication use among US preschool-age children. *JAMA.* 1994;272(13):1025-1030.
83. Pereira FSVT, Bucarechi F, Stephan C, Cordeiro R. Self-medication in children and adolescents. *J Pediatr (Rio J).* 2007;83(5):453-458. doi:10.2223/JPED.1703
84. Strenze T. Intelligence and socioeconomic success: A meta-analytic review of longitudinal research. *Intelligence.* 2007;35(5):401-426. doi:10.1016/j.intell.2006.09.004
85. Tucker-Drob EM. How Many Pathways Underlie Socioeconomic Differences in the Development of Cognition and Achievement? *Learn Individ Differ.* 2013;25:12-20. doi:10.1016/j.lindif.2013.01.015
86. Carneiro P, Meghir C, Parey M. Maternal Education, Home Environments, and the Development of Children and Adolescents. *J Eur Econ Assoc.* 2013;11(suppl_1):123-160.

doi:10.1111/j.1542-4774.2012.01096.x

87. Noble KG, McCandliss BD, Farah MJ. Socioeconomic gradients predict individual differences in neurocognitive abilities. *Dev Sci*. 2007;10(4):464-480. doi:10.1111/j.1467-7687.2007.00600.x
88. O’Leary CM, Taylor C, Zubrick SR, Kurinczuk JJ, Bower C. Prenatal alcohol exposure and educational achievement in children aged 8-9 years. *Pediatrics*. 2013;132(2):e468-475. doi:10.1542/peds.2012-3002
89. Larkby CA, Goldschmidt L, Hanusa BH, Day NL. Prenatal alcohol exposure is associated with conduct disorder in adolescence: findings from a birth cohort. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2011;50(3):262-271. doi:10.1016/j.jaac.2010.12.004
90. Coles CD, Goldstein FC, Lynch ME, et al. Memory and brain volume in adults prenatally exposed to alcohol. *Brain Cogn*. 2011;75(1):67-77. doi:10.1016/j.bandc.2010.08.013
91. Bénard-Larivière A, Jové J, Lassalle R, Robinson P, Droz-Perroteau C, Noize P. Drug use in French children: a population-based study. *Arch Dis Child*. 2015;100(10):960-965. doi:10.1136/archdischild-2014-307224
92. Les Enquêtes Nationales Périnatales - EPOPé. Accessed April 14, 2020. <http://www.xn--epop-inserm-ebb.fr/grandes-enquetes/enquetes-nationales-perinatales>
93. Elefant E, Vauzelle C, Cournot M-P, Assari F. Médicaments et grossesse. *Médecine Thérapeutique*. 2007;13(6):403–410.
94. Katbamna B, Klutz N, Pudrith C, Lavery JP, Ide CF. Prenatal smoke exposure: effects on infant auditory system and placental gene expression. *Neurotoxicol Teratol*. 2013;38:61-71. doi:10.1016/j.ntt.2013.04.008
95. Chevalier B, Mansier P, Teiger E, Callen-el Amrani F, Swynghedauw B. Alterations in beta adrenergic and muscarinic receptors in aged rat heart. Effects of chronic administration of propranolol and atropine. *Mech Ageing Dev*. 1991;60(2):215-224.
96. Halvorsen SW, Nathanson NM. In vivo regulation of muscarinic acetylcholine receptor number and function in embryonic chick heart. *J Biol Chem*. 1981;256(15):7941-7948.
97. McKinney M, Robbins M. Chronic atropine administration up-regulates rat cortical muscarinic m1 receptor mRNA molecules: assessment with the RT/PCR. *Brain Res Mol Brain Res*. 1992;12(1-3):39-45.
98. Sinner B, Friedrich O, Lindner R, Bundscherer A, Graf BM. Long-term NMDA receptor inhibition affects NMDA receptor expression and alters glutamatergic activity in developing rat hippocampal neurons. *Toxicology*. 2015;333:147-155. doi:10.1016/j.tox.2015.04.017

99. Durán CE, Azermai M, Vander Stichele RH. Systematic review of anticholinergic risk scales in older adults. *Eur J Clin Pharmacol*. 2013;69(7):1485-1496. doi:10.1007/s00228-013-1499-3
100. Laroche M-L, Charmes J-P, Merle L. Potentially inappropriate medications in the elderly: a French consensus panel list. *Eur J Clin Pharmacol*. 2007;63(8):725-731. doi:10.1007/s00228-007-0324-2
101. Interactions médicamenteuses - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Accessed May 29, 2020. [https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses/(offset)/0)
102. De Germa S, Montastruc J-L, Rousseau V, et al. Atropinic (Anticholinergic) Burden in Parkinson's Disease. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. 2016;31(5):632-636. doi:10.1002/mds.26595
103. Beau A-B, Montastruc J-L, Lacroix I, Montastruc F, Hurault-Delarue C, Damase-Michel C. Atropinic burden of drugs during pregnancy and psychological development of children: a cohort study in the EFEMERIS database. *Br J Clin Pharmacol*. 2016;82(2):478-486. doi:10.1111/bcp.12978
104. Vander Stichele R. Higher intake of medications for digestive disorders in children prenatally exposed to drugs with atropinic properties. *Fundam Clin Pharmacol*. 2019;33(3):312-313. doi:10.1111/fcp.12445
105. Bromley RL, Mawer GE, Briggs M, et al. The prevalence of neurodevelopmental disorders in children prenatally exposed to antiepileptic drugs. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013;84(6):637-643. doi:10.1136/jnnp-2012-304270
106. Adab N, Kini U, Vinten J, et al. The longer term outcome of children born to mothers with epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75(11):1575-1583. doi:10.1136/jnnp.2003.029132
107. Vinten J, Bromley RL, Taylor J, et al. The behavioral consequences of exposure to antiepileptic drugs in utero. *Epilepsy Behav EB*. 2009;14(1):197-201. doi:10.1016/j.yebeh.2008.10.011
108. Veiby G, Daltveit AK, Schjølberg S, et al. Exposure to antiepileptic drugs in utero and child development: A prospective population-based study. *Epilepsia*. 2013;54(8):1462-1472. doi:10.1111/epi.12226
109. El Marroun H, White TJH, van der Knaap NJF, et al. Prenatal exposure to selective serotonin reuptake inhibitors and social responsiveness symptoms of autism: population-based

study of young children. *Br J Psychiatry J Ment Sci.* 2014;205(2):95-102. doi:10.1192/bjp.bp.113.127746

110. Santucci AK, Singer LT, Wisniewski SR, et al. Impact of prenatal exposure to serotonin reuptake inhibitors or maternal major depressive disorder on infant developmental outcomes. *J Clin Psychiatry.* 2014;75(10):1088-1095. doi:10.4088/JCP.13m08902

111. Nulman I, Koren G, Rovet J, et al. Neurodevelopment of children following prenatal exposure to venlafaxine, selective serotonin reuptake inhibitors, or untreated maternal depression. *Am J Psychiatry.* 2012;169(11):1165-1174. doi:10.1176/appi.ajp.2012.11111721

112. Pedersen LH, Henriksen TB, Olsen J. Fetal exposure to antidepressants and normal milestone development at 6 and 19 months of age. *Pediatrics.* 2010;125(3):e600-608. doi:10.1542/peds.2008-3655

113. Brandlistuen RE, Ystrom E, Hernandez-Diaz S, et al. Association of prenatal exposure to benzodiazepines and child internalizing problems: A sibling-controlled cohort study. *PloS One.* 2017;12(7):e0181042. doi:10.1371/journal.pone.0181042

114. Radojčić MR, El Marroun H, Miljković B, et al. Prenatal exposure to anxiolytic and hypnotic medication in relation to behavioral problems in childhood: A population-based cohort study. *Neurotoxicol Teratol.* 2017;61:58-65. doi:10.1016/j.ntt.2017.02.005

115. Odsbu I, Skurtveit S, Selmer R, Roth C, Hernandez-Diaz S, Handal M. Prenatal exposure to anxiolytics and hypnotics and language competence at 3 years of age. *Eur J Clin Pharmacol.* 2015;71(3):283-291. doi:10.1007/s00228-014-1797-4

116. Lupattelli A, Chambers CD, Bandoli G, Handal M, Skurtveit S, Nordeng H. Association of Maternal Use of Benzodiazepines and Z-Hypnotics During Pregnancy With Motor and Communication Skills and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Symptoms in Preschoolers. *JAMA Netw Open.* 2019;2(4):e191435. doi:10.1001/jamanetworkopen.2019.1435

117. Janecka M, Kodesh A, Levine SZ, et al. Association of Autism Spectrum Disorder With Prenatal Exposure to Medication Affecting Neurotransmitter Systems. *JAMA Psychiatry.* 2018;75(12):1217-1224. doi:10.1001/jamapsychiatry.2018.2728

118. Dyck MJ, Piek JP, Patrick J. The validity of psychiatric diagnoses: the case of “specific” developmental disorders. *Res Dev Disabil.* 2011;32(6):2704-2713. doi:10.1016/j.ridd.2011.06.001

119. Wei QW, Zhang JX, Scherpbier RW, et al. High prevalence of developmental delay among children under three years of age in poverty-stricken areas of China. *Public Health.* 2015;129(12):1610-1617. doi:10.1016/j.puhe.2015.07.036

120. Suchdev PS, Boivin MJ, Forsyth BW, Georgieff MK, Guerrant RL, Nelson CA. Assessment of Neurodevelopment, Nutrition, and Inflammation From Fetal Life to Adolescence in Low-Resource Settings. *Pediatrics*. 2017;139(Suppl 1):S23-S37. doi:10.1542/peds.2016-2828E
121. Haute Autorité de Santé - Trouble du spectre de l'autisme - Signes d'alerte, repérage, diagnostic et évaluation chez l'enfant et l'adolescent. Accessed March 1, 2018. https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_468812/fr/recommandations-pour-la-pratique-professionnelle-du-diagnostic-de-l-autisme
122. Jones EJH, Gliga T, Bedford R, Charman T, Johnson MH. Developmental pathways to autism: a review of prospective studies of infants at risk. *Neurosci Biobehav Rev*. 2014;39:1-33. doi:10.1016/j.neubiorev.2013.12.001
123. Rogers SJ. What are infant siblings teaching us about autism in infancy? *Autism Res Off J Int Soc Autism Res*. 2009;2(3):125-137. doi:10.1002/aur.81
124. Hyman SL, Levy SE, Myers SM, COUNCIL ON CHILDREN WITH DISABILITIES, SECTION ON DEVELOPMENTAL AND BEHAVIORAL PEDIATRICS. Identification, Evaluation, and Management of Children With Autism Spectrum Disorder. *Pediatrics*. 2020;145(1). doi:10.1542/peds.2019-3447
125. Revet A, Montastruc F, Raynaud J-P, Baricault B, Montastruc J-L, Lapeyre-Mestre M. Trends and Patterns of Antidepressant Use in French Children and Adolescents From 2009 to 2016: A Population-Based Study in the French Health Insurance Database. *J Clin Psychopharmacol*. 2018;38(4):327-335. doi:10.1097/JCP.0000000000000891
126. Oberlander TF, Gingrich JA, Ansorge MS. Sustained neurobehavioral effects of exposure to SSRI antidepressants during development: molecular to clinical evidence. *Clin Pharmacol Ther*. 2009;86(6):672-677. doi:10.1038/clpt.2009.201
127. 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(9):1126-1134. doi:10.1002/pds.4265
128. Suda KJ, Hicks LA, Roberts RM, Hunkler RJ, Matusiak LM, Schumock GT. Antibiotic Expenditures by Medication, Class, and Healthcare Setting in the United States, 2010-2015. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2018;66(2):185-190. doi:10.1093/cid/cix773
129. Quaak CH, Cové E, Driessen GJ, Tramper-Stranders GA. Trends in paediatric inpatient antibiotic therapy in a secondary care setting. *Eur J Pediatr*. 2018;177(8):1271-1278. doi:10.1007/s00431-018-3185-z
130. Principes généraux et conseils de prescription des antibiotiques en premier recours.

Haute Autorité de Santé. Accessed April 18, 2020. https://www.has-sante.fr/jcms/c_1723138/fr/principes-generaux-et-conseils-de-prescription-des-antibiotiques-en-premier-recours

131. Smith MJ, Gerber JS, Hersh AL. Inpatient Antimicrobial Stewardship in Pediatrics: A Systematic Review. *J Pediatr Infect Dis Soc.* 2015;4(4):e127-135. doi:10.1093/jpids/piu141
132. Bielicki J, Lundin R, Patel S, Paulus S. Antimicrobial stewardship for neonates and children: a global approach. *Pediatr Infect Dis J.* 2015;34(3):311-313. doi:10.1097/INF.0000000000000621
133. Poulsen MN, Pollak J, Bailey-Davis L, Hirsch AG, Glass TA, Schwartz BS. Associations of prenatal and childhood antibiotic use with child body mass index at age 3 years. *Obes Silver Spring Md.* 2017;25(2):438-444. doi:10.1002/oby.21719
134. Cheelo M, Lodge CJ, Dharmage SC, et al. Paracetamol exposure in pregnancy and early childhood and development of childhood asthma: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child.* 2015;100(1):81-89. doi:10.1136/archdischild-2012-303043
135. Bakhireva LN, Holbrook BD, Shrestha S, et al. Association between prenatal opioid exposure, neonatal opioid withdrawal syndrome, and neurodevelopmental and behavioral outcomes at 5-8 months of age. *Early Hum Dev.* 2019;128:69-76. doi:10.1016/j.earlhumdev.2018.10.010
136. Rotem-Kohavi N, Oberlander TF. Variations in Neurodevelopmental Outcomes in Children with Prenatal SSRI Antidepressant Exposure. *Birth Defects Res.* 2017;109(12):909-923. doi:10.1002/bdr2.1076
137. Viktorin A, Uher R, Klevzon A, Reichenberg A, Levine SZ, Sandin S. Association of Antidepressant Medication Use During Pregnancy With Intellectual Disability in Offspring. *JAMA Psychiatry.* 2017;74(10):1031-1038. doi:10.1001/jamapsychiatry.2017.1727
138. Cohen MJ, Meador KJ, May R, et al. Fetal antiepileptic drug exposure and learning and memory functioning at 6 years of age: The NEAD prospective observational study. *Epilepsy Behav EB.* 2019;92:154-164. doi:10.1016/j.yebeh.2018.12.031
139. Bromley RL, Baker GA, Clayton-Smith J, Wood AG. Intellectual functioning in clinically confirmed fetal valproate syndrome. *Neurotoxicol Teratol.* 2019;71:16-21. doi:10.1016/j.ntt.2018.11.003
140. Christensen J, Pedersen L, Sun Y, Dreier JW, Brikell I, Dalsgaard S. Association of Prenatal Exposure to Valproate and Other Antiepileptic Drugs With Risk for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Offspring. *JAMA Netw Open.* 2019;2(1):e186606. doi:10.1001/jamanetworkopen.2018.6606

141. Bech LF, Polcwiartek C, Kragholm K, et al. In utero exposure to antiepileptic drugs is associated with learning disabilities among offspring. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018;89(12):1324-1331. doi:10.1136/jnnp-2018-318386
142. Mulder B, Schuiling-Veninga CCM, Bos HJ, De Vries TW, Jick SS, Hak E. Prenatal exposure to acid-suppressive drugs and the risk of allergic diseases in the offspring: a cohort study. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol*. 2014;44(2):261-269. doi:10.1111/cea.12227
143. Andersen ABT, Erichsen R, Farkas DK, Mehnert F, Ehrenstein V, Sørensen HT. Prenatal exposure to acid-suppressive drugs and the risk of childhood asthma: a population-based Danish cohort study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;35(10):1190-1198. doi:10.1111/j.1365-2036.2012.05073.x
144. Stensballe LG, Simonsen J, Jensen SM, Bønnelykke K, Bisgaard H. Use of antibiotics during pregnancy increases the risk of asthma in early childhood. *J Pediatr*. 2013;162(4):832-838.e3. doi:10.1016/j.jpeds.2012.09.049
145. ter Horst PGJ, Bos HJ, de Jong-van de Berg LTW, Wilffert B. In utero exposure to antidepressants and the use of drugs for pulmonary diseases in children. *Eur J Clin Pharmacol*. 2013;69(3):541-547. doi:10.1007/s00228-012-1314-6
146. Momen NC, Olsen J, Gissler M, Kieler H, Haglund B, Li J. Exposure to systemic antibacterial medications during pregnancy and risk of childhood cancer. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2015;24(8):821-829. doi:10.1002/pds.3806
147. Bonaventure A, Simpson J, Ansell P, Roman E, Lightfoot T. Prescription drug use during pregnancy and risk of childhood cancer - is there an association? *Cancer Epidemiol*. 2015;39(1):73-78. doi:10.1016/j.canep.2014.10.008
148. Wen W, Shu XO, Potter JD, et al. Parental medication use and risk of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*. 2002;95(8):1786-1794. doi:10.1002/cncr.10859
149. Kwan ML, Metayer C, Crouse V, Buffler PA. Maternal illness and drug/medication use during the period surrounding pregnancy and risk of childhood leukemia among offspring. *Am J Epidemiol*. 2007;165(1):27-35. doi:10.1093/aje/kwj336
150. Shaw AK, Infante-Rivard C, Morrison HI. Use of medication during pregnancy and risk of childhood leukemia (Canada). *Cancer Causes Control CCC*. 2004;15(9):931-937. doi:10.1007/s10552-004-2230-6
151. Cook MN, Olshan AF, Guess HA, et al. Maternal medication use and neuroblastoma in offspring. *Am J Epidemiol*. 2004;159(8):721-731. doi:10.1093/aje/kwh108
152. 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(2):140-147. doi:10.1002/pds.4336
153. Khalife N, Glover V, Taanila A, Ebeling H, Järvelin M-R, Rodriguez A. Prenatal glucocorticoid treatment and later mental health in children and adolescents. *PloS One.* 2013;8(11):e81394. doi:10.1371/journal.pone.0081394
154. Momen NC, Munk-Olsen T, Li J, et al. Antidepressant use during pregnancy and childhood cancer in the offspring. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2018;27(1):114-118. doi:10.1002/pds.4352
155. Lash TL, Fox MP, MacLehose RF, Maldonado G, McCandless LC, Greenland S. Good practices for quantitative bias analysis. *Int J Epidemiol.* 2014;43(6):1969-1985. doi:10.1093/ije/dyu149
156. Masarwa R, Platt RW, Filion KB. Acetaminophen use during pregnancy and the risk of attention deficit hyperactivity disorder: A causal association or bias? *Paediatr Perinat Epidemiol.* Published online January 9, 2020. doi:10.1111/ppe.12615
157. Perkins NJ, Cole SR, Harel O, et al. Principled Approaches to Missing Data in Epidemiologic Studies. *Am J Epidemiol.* 2018;187(3):568-575. doi:10.1093/aje/kwx348
158. Nouvelles données carroyées : des statistiques locales au niveau géographique le plus fin | Insee. <https://www.insee.fr/fr/information/4181738>
159. Ji Y, Azuine RE, Zhang Y, et al. Association of Cord Plasma Biomarkers of In Utero Acetaminophen Exposure With Risk of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Autism Spectrum Disorder in Childhood. *JAMA Psychiatry.* Published online October 30, 2019:1-11. doi:10.1001/jamapsychiatry.2019.3259
160. Étude Longitudinale Française depuis l'Enfance. Ined - Institut national d'études démographiques. Accessed June 18, 2020. <https://www.elfe-france.fr/>

Titre : Conséquences à long terme de l'exposition *in utero* à des médicaments

Les femmes enceintes n'étant généralement pas incluses dans les essais cliniques, la plupart des médicaments sont mis sur le marché sans profil de sécurité établi pendant la grossesse. L'évaluation clinique des médicaments pendant la vie prénatale est réalisée après l'autorisation de mise sur le marché. La pharmaco-épidémiologie constitue donc un outil incontournable dans ce domaine. De nombreuses sources de données peuvent être utilisées en pharmaco-épidémiologie pour l'évaluation de la sécurité des médicaments pendant la grossesse (**publication numéro 1**). L'exposition à des médicaments pendant la vie intra-utérine peut provoquer, entre autres, des dommages dont les conséquences ne seront observables que plus tard dans la vie, comme par exemple des anomalies du développement. Malheureusement, les données disponibles pour évaluer ce type d'effets sont insuffisantes. La cohorte POMME (PrescriptiOns Médicaments Mères Enfants) a été mise en place pour l'évaluation des conséquences à long terme de l'exposition aux médicaments pendant la vie prénatale (**publication numéro 2**). POMME est une cohorte d'enfants nés en Haute-Garonne en 2010 ou en 2015. Elle détient des informations médicales anonymes ainsi que des données sur les médicaments et les soins de santé remboursés aux enfants, à partir du jour de leur conception jusqu'à leur enfance. Cette cohorte a permis la réalisation de deux études sur les conséquences de l'exposition médicamenteuse prénatale. La première est une étude de cohorte, dont l'objectif était d'évaluer l'association entre l'exposition prénatale à des médicaments possédant des propriétés atropiniques et le recours aux médicaments des troubles digestifs chez l'enfant entre 0 et 3 ans (**publication numéro 3**). Cette étude a mis en évidence que les enfants exposés avaient reçu significativement plus de prescriptions de médicaments des troubles digestifs que les non exposés. La deuxième étude est une étude cas-témoins, dont l'objectif était de comparer l'exposition prénatale à l'ensemble des classes ATC (Anatomique, Thérapeutique et Chimique) entre des enfants (0-8 ans) ayant un parcours de soin en neuropsychiatrie et des témoins (**publication numéro 4**). Cette étude retrouvait une différence statistiquement significative d'exposition prénatale aux médicaments du système nerveux (antalgiques exclus) entre les cas et les témoins. Des différences ont également été observées pour d'autres classes ATC, comme celle du système musculo-squelettique et celle du système génito-urinaire et hormones sexuelles. Récemment, le concept d'exposition pendant la période précoce de l'enfance, qui considère la vie prénatale et la petite enfance comme un continuum, a émergé dans le contexte des études de sécurité des médicaments à long terme. Une description de l'évolution, entre 2010 et 2015, de l'exposition médicamenteuse chez les enfants, depuis le jour de la conception jusqu'à l'âge de deux ans, a été réalisée au sein de la cohorte POMME (**publication numéro 5**). Cette étude a mis en évidence une diminution de la prescription médicamenteuse au cours de la période précoce de l'enfance. L'évaluation des effets à long terme des médicaments après exposition prénatale constitue actuellement un enjeu majeur. Dans la mesure où les mécanismes en jeu dans les effets à long terme sont, pour certains, liés à des propriétés des médicaments bien établies, une expertise en pharmacologie permet d'anticiper des potentiels effets à long terme des médicaments en fonction de leurs propriétés pharmacodynamiques. Ce type d'effets nécessite, pour pouvoir être étudié en pharmaco-épidémiologie, de disposer d'outils adaptés, dont fait partie la cohorte POMME. Il est important de considérer la vie prénatale et la petite enfance comme un continuum, puisque l'exposition aux médicaments commence dès le jour de la conception.

Title: Long-term effects of prenatal drug exposure

As pregnant women are generally not included in clinical trials, most medications are placed into the market without an established safety profile in human pregnancy. Hence, medications assessment during prenatal life is carried out after marketing authorization, mainly through pharmacoepidemiological studies. Many data sources can be used in pharmacoepidemiology for the assessment of medication safety during pregnancy (**publication number 1**). Medications exposure during intrauterine life can cause delayed side effects, such as neurodevelopmental disorders. Unfortunately, there is a lack of data to assess such effects. The POMME (Prescription Medications for Mothers and Children) cohort, was set up to assess long-term consequences of prenatal medication exposure (**Publication number 2**). POMME is a cohort of children born in Haute-Garonne in 2010 or in 2015. It holds anonymous medical information as well as data about medicines and health care reimbursed for children, from the day of their conception until their childhood. Using this cohort, two studies on consequences of prenatal medication exposure were carried out. The first is a cohort study that aimed at evaluating the association between prenatal exposure to atropinic medications and the use of medications for digestive disorders in children aged 0 to 3 years (**publication number 3**). This study highlighted that exposed children were prescribed significantly more medication for digestive disorders than unexposed children. The second study is a case-control study that compared prenatal exposure to all classes of drugs, psychotropic or not, between children (0-8 years old) with a history of neuropsychiatric care and children in a control group (**publication number 4**). This study showed a statistically significant difference in prenatal exposure to nervous system drugs (excluding analgesics) between the groups. Differences were also observed for other medication classes, such as "Musculoskeletal" and "Genito-urinary System and Sex Hormones". Recently, the concept of early childhood exposure, which considers prenatal and early childhood as a continuum, has emerged in the context of long-term medication safety studies. A description of the evolution, between 2010 and 2015, of children medication exposure, from the day of conception until the age of two was performed using the POMME cohort (**Publication number 5**). This study emphasized a decrease in medication prescription during the early childhood period. Assessing long-term effects after medication prenatal exposure is crucial. An expertise in pharmacology is an absolute prerequisite to anticipate potential long-term effects of medications based on their pharmacodynamic properties. Suitable tools, such as the POMME cohort, are necessary to study those effects in pharmaco-epidemiology. Prenatal life and infancy should be considered as a continuum since medication exposure starts from the day of conception.