



HAL
open science

Identification d'expositions médicamenteuses in utero associées à la survenue d'infections au cours de la première année de vie

Mylène Tisseyre

► **To cite this version:**

Mylène Tisseyre. Identification d'expositions médicamenteuses in utero associées à la survenue d'infections au cours de la première année de vie. Pharmacologie. Université Paris Cité, 2023. Français. NNT : 2023UNIP5294 . tel-04587391

HAL Id: tel-04587391

<https://theses.hal.science/tel-04587391>

Submitted on 24 May 2024

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

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

Université Paris Cité

École doctorale **Médicament, Toxicologie, Chimie, Imageries 563**

*Laboratoire URP 7323 - Pharmacologie et évaluations des
thérapeutiques chez l'enfant et la femme enceinte*

Identification d'expositions médicamenteuses In Utero associées à la survenue d'infections au cours de la première année de vie

Par **Mylène TISSEYRE**

Thèse de doctorat de **Pharmacologie**

Dirigée par **Jean-Marc TRÉLUYER**

Présentée et soutenue publiquement

le 04/12/2023

Devant un jury composé de :

Lamia GRIMALDI, PU-PH, Université Versailles St-Quentin, présidente du jury

Jean-Marc TRÉLUYER, PU-PH, Université Paris Cité, directeur de thèse

Anick BÉRARD, PU, Université de Montréal, rapportrice

Agnès SOMMET, PU-PH, Université Toulouse III, rapportrice

Jérémie COHEN, PU-PH, Université Paris Cité, examinateur

Laurent CHOUCHANA, PH, Université Paris Cité, membre invité

Résumé en français

Titre

Identification d'expositions médicamenteuses in utero associées à la survenue d'infections au cours de la première année de vie

Résumé

Les infections infantiles constituent une problématique majeure en termes de morbi-mortalité à l'échelle mondiale, contribuant significativement aux décès infantiles, notamment via les infections respiratoires. Les facteurs de risque d'infection grave chez les nourrissons sont multifactoriels, principalement liés au développement in utero, à la prématurité, au faible poids de naissance, ainsi qu'à des facteurs immunologiques, génétiques et environnementaux. Les données récentes dans la littérature montrent que des modifications du microbiote peuvent avoir des répercussions au niveau immunitaire et potentiellement accroître le risque infectieux chez le nourrisson. La littérature récente suggère l'existence d'associations entre une exposition in utero aux antibiotiques et l'augmentation du risque d'infections graves chez les nourrissons. Ces études ont été rendues possibles notamment grâce au développement de la pharmaco-épidémiologie via l'usage des bases médico-administratives, tel que le Système National des Données de Santé (SNDS), permettant la constitution de cohortes conséquentes de femmes enceintes. L'objectif global de cette thèse consistait en l'évaluation du rôle d'expositions médicamenteuses pendant la grossesse et le risque d'infections graves au cours de la première année de vie. Les travaux ont été centrés sur l'étude de deux classes pharmacologiques en raison de leur usage fréquent au cours de la grossesse et de leur impact sur le microbiote : les antibiotiques et les inhibiteurs de la pompe à protons. Dans un premier temps, une étude de cohorte nationale, incluant 2,8 millions de nourrissons nés à terme, a évalué l'association entre l'exposition in utero aux antibiotiques systémiques et l'apparition d'infections graves au cours de leur première année de vie. Les résultats ont montré une augmentation modérée de l'incidence des infections graves chez les nourrissons exposés in utero aux antibiotiques. Les associations étaient similaires quel que soit le trimestre d'exposition, la classe d'antibiotiques, ainsi que le site d'infection. Néanmoins, les nourrissons exposés à trois cures ou plus d'antibiotiques au cours de la grossesse semblaient avoir un risque légèrement accru. Dans un second temps, une autre étude, stratifiée sur la consommation d'inhibiteurs de la pompe à protons au cours des trois premiers mois de vie et incluant 2,1 millions de nourrissons nés à terme, a exploré l'impact de l'exposition prénatale aux inhibiteurs de la pompe à protons sur la survenue d'infections graves pendant leur première année de vie. Les résultats ont permis d'éliminer une association importante entre la consommation d'inhibiteurs de la pompe à protons au cours de la grossesse et la survenue d'infections graves chez le nourrisson. Néanmoins, même après la prise en compte de nombreux facteurs de confusion, cette étude n'a pas permis d'exclure un risque résiduel, restreint uniquement aux nourrissons qui ne reçoivent pas d'inhibiteurs de la pompe à protons durant les premiers mois de vie. En conclusion, cette thèse a confirmé les données existantes sur une association entre l'exposition aux antibiotiques au cours de la grossesse, médicaments impactant fortement le microbiote et la survenue d'infections graves chez le nourrisson. Les résultats sont plus rassurants concernant les inhibiteurs de la pompe à protons même si un risque faible ne peut être exclu. Ces résultats sont à confirmer avec d'autres études. Ils ont contribué à élargir la base de connaissances relatives à la sécurité d'utilisation des médicaments au cours de la grossesse.

Mots clés

Pharmaco-épidémiologie ; Grossesse ; Pédiatrie ; Expositions médicamenteuses in utero ; Infections infantiles ; Antibiotiques ; Inhibiteurs de la pompe à protons

Résumé en anglais

Title

Identification of In Utero Drug Exposures Associated with the Occurrence of Infections in the First Year of Life

Abstract

Infant infections are a major concern in terms of global morbidity and mortality, significantly contributing to infant deaths, particularly through respiratory infections. Risk factors for severe infections in infants are multifactorial, primarily related to in utero development, prematurity, low birth weight, as well as immunological, genetic, and environmental factors. Recent data in the literature suggest that modifications in the microbiota can have immunological implications and potentially increase the risk of infection. Therefore, changes in the maternal microbiota could have consequences for the infant. Recent literature suggests associations between in utero exposure to antibiotics and an increased risk of serious infections in early childhood. These studies have been made possible, in particular, through the development of pharmacoepidemiology using medical-administrative databases, such as the National Health Data System (SNDS), allowing the creation of substantial cohorts of pregnant women. The overall objective of this thesis was to evaluate the role of medication exposures during pregnancy and the risk of serious infections in the first year of life. The research work focused on two pharmacological classes due to their frequent use during pregnancy and their impact on the microbiota: antibiotics and proton pump inhibitors. Firstly, a national cohort study, including 2.8 million full-term infants, evaluated the association between in utero exposure to systemic antibiotics and the occurrence of serious infections in full-term infants during their first year of life. The results revealed a moderate increase in the incidence of serious infections in infants exposed in utero to systemic antibiotics. Associations were similar regardless of the trimester of exposure, antibiotic class, and infection sites. However, infants exposed to three or more antibiotic courses appeared to have a slightly increased risk. Secondly, another study, stratified by the use of proton pump inhibitors during the first three months of life and including 2.1 million full-term infants, explored the impact of prenatal exposure to proton pump inhibitors on the occurrence of serious infections during their first year of life. The results ruled out a significant association between the use of proton pump inhibitors during pregnancy and the occurrence of serious infections in infants. Nevertheless, even after adjusting for several confounding factors, this study did not exclude a limited residual risk, restricted only to infants with proton pump inhibitors use in early life. In conclusion, this thesis confirmed existing data on an association between exposure to antibiotics during pregnancy, which strongly affects the microbiota, and the occurrence of serious infections in infants. The results are more reassuring concerning proton pump inhibitors; although a low risk cannot be completely ruled out. These findings need confirmation through further studies. They have contributed to expanding the knowledge regarding the safety of medication use during pregnancy.

Keywords

Pharmacoepidemiology; Pregnancy; Pediatrics; In Utero Drug Exposures; Infant Infections; Antibiotics; Proton Pump Inhibitors

Remerciements

À l'achèvement de cette thèse, je tiens à exprimer ma sincère reconnaissance envers les membres du jury,

À mes rapportrices, Madame le Professeur Anick Bérard et Madame le Professeur Agnès Sommet :

Je vous remercie de me faire l'honneur de juger ce travail de thèse en acceptant d'être rapportrices ; soyez assurées de mon profond respect et toute ma considération.

À mes examinateurs, Monsieur le Professeur Jérémie Cohen et Madame le Professeur Lamiaa Grimaldi :

Je souhaite exprimer ma profonde gratitude pour votre participation en tant que membres de mon jury de thèse, ainsi que pour votre précieuse contribution à l'évaluation de ce travail.

À mon directeur de thèse, Monsieur le Professeur Jean-Marc Tréluyer :

Je tiens à vous exprimer ma gratitude pour avoir accepté de diriger cette thèse et de m'avoir permis de faire partie de votre équipe de recherche. Je tiens à vous assurer de mon plus grand respect et de toute ma considération pour le rôle que vous avez joué dans la réalisation de ce projet de thèse.

À mon co-encadrant de thèse, Monsieur le Docteur Laurent Chouchana :

Je tiens à t'exprimer ma sincère gratitude pour ta contribution et ton investissement en tant que co-encadrant pour la réalisation de cette thèse. J'ai particulièrement apprécié ta disponibilité dans le suivi de mon travail, ainsi que les enseignements précieux que j'ai pu tirer de ton expérience et de ton expertise.

Par ailleurs, je souhaite remercier chaleureusement tous mes collègues et toutes les personnes formidables que j'ai eu le privilège de rencontrer au cours de ces quatre années de thèse. Chacun d'entre vous a apporté une contribution unique à ma formation et à mon parcours.

Enfin, je souhaite exprimer ma plus grande gratitude à ma famille et à mes amis. Vous avez été d'un soutien infaillible, ainsi qu'une source de motivation et d'inspiration tout au long de ce voyage académique.

Après le dépôt définitif de mon manuscrit, je prévois de vous adresser à vous mes chers collègues, amis, et famille, une version de cette thèse avec un mot personnel, afin de souligner l'importance que chacun d'entre vous a eue dans la réussite de ce long projet.

Liste des abréviations

AED :	<i>Anti-Epileptic Drug ; médicament anti-épileptique</i>
aHR :	<i>adjusted Hazard Ratio</i>
AINS :	<i>Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien</i>
ALD :	<i>Affection Longue Durée</i>
AMM :	<i>Autorisation de Mise sur le Marché</i>
ANSM :	<i>Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé</i>
aOR :	<i>adjusted Odds Ratio</i>
ARA2 :	<i>Antagoniste des Récepteurs de l'Angiotensine II</i>
ARNm :	<i>Acide RiboNucléique message</i>
ATC :	<i>Anatomical Therapeutic Chemical classification ; Classification anatomique thérapeutique chimique</i>
ATU :	<i>Autorisation Temporaire d'Utilisation</i>
BCPNN :	<i>Bayesian Confidence Propagation Neural Network ; Réseau de Neurones à Propagation Bayésienne</i>
BNPV :	<i>Base Nationale de PharmacoVigilance</i>
CCAM:	<i>Classification Commune des Actes Médicaux</i>
CépiDC :	<i>Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de Décès</i>
CIM-10:	<i>Classification International des Maladies 10ème Révision</i>
CIP :	<i>Code Identifiant de Présentation</i>
CNAM :	<i>Caisse Nationale d'Assurance Maladie</i>
CNAM-TS :	<i>Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés</i>
CNIL:	<i>Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés</i>
CMUc:	<i>Couverture Maladie Universelle complémentaire</i>
COVID-19 :	<i>COronaVirus Disease 19 ; Maladie à coronavirus 19</i>
CPRD :	<i>Clinical Practice Research Datalink ; Base de données de recherche axée sur la pratique clinique</i>
CRPV :	<i>Centre Régional de PharmacoVigilance</i>
CSS :	<i>Complémentaire Santé Solidaire</i>
CSP :	<i>Code de la Santé Publique</i>
DA :	<i>Diagnostic Associé</i>
DAS :	<i>Diagnostic Associé Significatif</i>
DCIR :	<i>Données de Consommation Inter-Régimes</i>
DES :	<i>DiEthylStilbestrol</i>
DME :	<i>Dossier Médical Electronique ; Electronic Health Record (EHR)</i>
DP :	<i>Diagnostic Principal</i>
DR :	<i>Diagnostic Relié</i>
EFEMERIS :	<i>Evaluation chez la Femme Enceinte des MEdicaments et de leurs RISques</i>
EGB :	<i>Echantillon Généraliste des Bénéficiaires</i>
EMA :	<i>European Medicine Agency ; Agence Européenne du Médicament</i>
EOS :	<i>Early Onset sepsis ; Sepsis d'instauration précoce</i>
EURAP :	<i>European Registry of Antiepileptic Drugs and Pregnancy ; registre européen de suivi des grossesses sous traitement antiépileptique</i>
EUROCAT :	<i>European network of population-based registries for the epidemiological surveillance of congenital anomalies; Réseau européen de registres basés sur la population pour la surveillance épidémiologique des anomalies congénitales</i>
FDA :	<i>Food and Drug Administration ; Agence fédérale américaine des produits alimentaires et médicamenteux</i>
GBD :	<i>Global Disease Burden Study ; Charge Globale de Morbidité</i>

GHM :	<i>Groupes Homogènes de Malades</i>
GHS :	<i>Groupes Homogènes de Séjours</i>
GLP-1 :	<i>Glucagon-like peptide-1 ; Peptide de type glucagon-1</i>
GWAS :	<i>Genome-Wide Association Study ; étude d'association pangénomique</i>
Hib :	<i>Haemophilus influenzae type b</i>
HR :	<i>Hazard Ratio</i>
IEC :	<i>Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion</i>
IC :	<i>Intervalle de Confiance ; Confidence Interval (CI)</i>
ICSR :	<i>Individual Case Safety Reports ; Rapports individuels de sécurité</i>
IFN :	<i>Interféron</i>
IgG :	<i>Immunoglobulines G</i>
IL :	<i>Interleukine</i>
IPP :	<i>Inhibiteurs de la Pompe à Protons</i>
IVG :	<i>Interruption Volontaire de Grossesse</i>
LOS :	<i>Late Onset Sepsis ; Sepsis d'instauration tardive ou précoce</i>
MCO :	<i>Médecine-Chirurgie-Obstétrique</i>
MICI :	<i>Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin</i>
NABM :	<i>Nomenclature des Actes de Biologie Médicale</i>
NIH :	<i>National Institutes of Health ; Instituts Nationaux de la Santé du Royaume-Uni</i>
NIR :	<i>Numéro d'Inscription au Répertoire</i>
OMS :	<i>Organisation Mondiale de la Santé</i>
OR :	<i>Odds Ratio</i>
ORL :	<i>Oto-rhino-laryngologique</i>
OTC :	<i>Over The Counter ; en vente libre / vente sans ordonnance</i>
PMSI :	<i>Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information</i>
PLLR :	<i>Pregnancy and Lactation Labelling Rule ; Règle d'étiquetage pour la grossesse et l'allaitement</i>
PRAC :	<i>Pharmacovigilance Risk Assessment Committee ; Comité d'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance</i>
PRR :	<i>Proportional Reporting Ratio ; Rapport de déclaration proportionnel</i>
PUI :	<i>Pharmacie à Usage Intérieur</i>
RCIU :	<i>Retard de Croissance In Utero</i>
ROR :	<i>Reporting Odds Ratio ; Rapport des cotes de déclaration</i>
RSA :	<i>Résumé de Sortie Anonyme</i>
RSS :	<i>Résumé de Sortie Standardisé</i>
RUM :	<i>Résumé d'Unité Médicale</i>
SGLT2 :	<i>Sodium-GLucose co-Transporter-2 ; Co-transporteur sodium-glucose de type 2</i>
SNC :	<i>Système Nerveux Central</i>
SNDS :	<i>Système National des Données de Santé (National Health Data System)</i>
SNIIRAM :	<i>Système National d'Information Inter-Régimes de l'Assurance Maladie</i>
SRAA :	<i>Système Rénine-Angiotensine-Aldostérone</i>
TEDDY :	<i>The Environmental Determinants of Diabetes in the Young ; Les déterminants environnementaux du diabète chez les jeunes</i>
TND :	<i>Trouble du NeuroDéveloppement</i>
TNFα :	<i>Tumor Necrosis Factor α ; Facteur de Nécrose Tumorale α</i>
UCD :	<i>Unité Commune de Dispensation</i>
USA :	<i>United States of America ; Etats-Unis d'Amérique</i>
UK :	<i>United Kingdom ; Royaume-Uni</i>
VIH :	<i>Virus de l'Immunodéficiência Humaine</i>
VRS :	<i>Virus respiratoire syncytial</i>

Sommaire

RESUME EN FRANÇAIS	I
RÉSUMÉ EN ANGLAIS	II
REMERCIEMENTS	III
LISTE DES ABREVIATIONS	IV
SOMMAIRE	VI
1 AVANT-PROPOS	7
2 INTRODUCTION GENERALE	9
2.1 INFECTIONS NEONATALES ET INFANTILES	9
2.2 CONSOMMATION MEDICAMENTEUSE AU COURS DE LA GROSSESSE	24
2.3 EVALUATION DES RISQUES EN LIEN AVEC UNE EXPOSITION MEDICAMENTEUSE AU COURS DE LA GROSSESSE	43
3 OBJECTIFS DE LA THESE	64
4 TRAVAUX DE RECHERCHE	65
4.1 EXPOSITION PRENATALE AUX ANTIBIOTIQUES A USAGE SYSTEMIQUE ET RISQUE D'INFECTIONS GRAVES AU COURS DE LA PREMIERE ANNEE DE VIE	65
4.2 EXPOSITION PRENATALE AUX INHIBITEURS DE LA POMPE A PROTONS ET RISQUE D'INFECTIONS GRAVES AU COURS DE LA PREMIERE ANNEE DE VIE	112
5 DISCUSSION GENERALE ET CONCLUSION	169
5.1 SYNTHESE DES RESULTATS	169
5.2 DISCUSSION DE POINTS METHODOLOGIQUES	170
5.3 PLACE DE L'ANTIBIOTHERAPIE DANS LA PRISE EN CHARGE DES INFECTIONS INFANTILES	175
5.4 ROLE DES EXPOSITIONS MEDICAMENTEUSES AU COURS DE LA GROSSESSE SUR LE RISQUE INFECTIEUX INFANTILE	176
5.5 MICROBIOTE, EXPOSITION MEDICAMENTEUSE ET INFECTIONS	179
5.6 PERSPECTIVES D'UTILISATION DES BASES DE DONNEES MEDICO-ADMINISTRATIVES	183
5.7 CONCLUSION	190
6 ANNEXES	191
6.1 ANNEXE 1 : VALORISATION DE LA THESE – ARTICLES ET COMMUNICATIONS ISSUES DES TRAVAUX DE THESE	191
6.2 ANNEXE 2 : ARTICLE PUBLIE DANS THERAPIES	192
6.3 ANNEXE 3 : POSTER SIMPLE PRESENTE DANS LE CADRE DU CONGRES ANNUEL DE LA SOCIETE FRANÇAISE DE PHARMACOLOGIE ET DE THERAPEUTIQUE - 12-14 JUIN 2023 – LIMOGES	207
7 BIBLIOGRAPHIE	208
8 TABLE DES MATIERES	242

1 AVANT-PROPOS

La prise de médicaments suscite souvent de nombreuses préoccupations pour les femmes enceintes, car elles doivent évaluer attentivement les avantages potentiels du médicament en comparaison avec les risques possibles, non seulement pour elles-mêmes, mais aussi pour le fœtus en cours de développement et le futur enfant. Les stades de développement lors de la vie fœtale rendent particulièrement sensibles le fœtus vis-à-vis d'expositions notamment médicamenteuses. Les effets de ces expositions sont multiples et présentent divers aspects que cela soit de l'ordre de la tératogénéicité ou de la fœtoxicité. Ces effets peuvent se manifester dès la vie in utero mais peuvent également apparaître à plus ou moins court terme après la naissance. Toutefois, les femmes enceintes se retrouvent en grande majorité exposées à des médicaments au cours de leur grossesse, que cela soit pour traiter des pathologies chroniques ou intercurrentes. Il existe cependant un manque de données concernant la sécurité d'utilisation des médicaments pendant la grossesse. Cela s'explique notamment par la non-inclusion des femmes enceintes dans les essais cliniques pour des raisons éthiques. Depuis le début des années 2000, le développement de la pharmaco-épidémiologie a ouvert la voie à diverses méthodologies permettant de réaliser des études de grande envergure. Les recherches en pharmacoépidémiologie axées sur la grossesse requièrent généralement d'amples cohortes, du fait de la rareté des événements d'intérêt et/ou des expositions médicamenteuses. Dans ce contexte, les bases de données médico-administratives françaises, telles que le Système National des Données de Santé (SNDS), couvrant 99 % de la population française, forment une ressource intéressante pour répondre à ce besoin. La richesse des données contenues dans ces bases médico-administratives les rendent particulièrement adaptées pour la réalisation d'études pharmacoépidémiologiques ciblant des populations spécifiques telles que les femmes enceintes, que cela soit dans une optique d'analyse de l'utilisation des médicaments ou de détection de signaux en vue de garantir la sécurité clinique des médicaments. Toutefois, tirer pleinement profit de telles bases de données exige une appréhension approfondie des diverses sources de biais inhérentes à ces systèmes. Parmi ces biais, il convient d'accorder une attention particulière à l'absence de données relatives à de nombreux facteurs de confusion potentiels. Ainsi, l'implémentation de méthodologies statistiques se révèle essentielle pour atténuer ces différents biais potentiels.

Par ailleurs, l'acquisition de connaissances supplémentaires concernant les infections infantiles revêt une importance cruciale en raison de leur impact considérable en termes de morbidité et de mortalité à l'échelle mondiale. Les facteurs de risque associés aux infections chez les nourrissons sont de nature multifactorielle. Cependant, des données récentes de la littérature ont mis en lumière que, d'une part, des altérations dans le développement de l'immunité fœtale favorisent les infections infantiles et

d'autre part, que des modifications du microbiote peuvent influencer le développement du système immunitaire, augmentant ainsi le risque d'infections. Par conséquent, des changements dans le microbiote maternel pourraient avoir des conséquences significatives pour le nourrisson. Ainsi, au-delà des causes bien connues telles que les déficits immunitaires, la prématurité ou des déficits génétiques, les causes environnementales y compris médicamenteuses sont mal connues.

Dans ce contexte, ce travail de thèse s'est intéressé à étudier l'impact d'expositions médicamenteuses pendant la grossesse sur le risque d'infections graves au cours de la première année de vie du nourrisson, chez des enfants n'ayant pas de causes évidentes d'infection grave telles que mentionnées ci-dessus.

2 INTRODUCTION GENERALE

2.1 Infections néonatales et infantiles

2.1.1 Généralités

Les infections néonatales et infantiles représentent une cause importante de morbidité-mortalité à l'échelle mondiale. Près de 3 nourrissons sur 4 consultent un médecin généraliste et près d'un nourrisson sur 10 est amené aux urgences au cours de leur première année de vie en raison d'une infection nécessitant une prise en charge médicale (1). Les infections néonatales, en particulier, continuent d'être un fléau fréquent, avec 5 à 7 millions de cas et 700 000 décès chaque année à travers le monde (1–3). Ainsi les infections représentent actuellement 40% de la mortalité infantile chez les enfants de moins de 5 ans, dont une part importante est liée au paludisme (4,5). En Europe, les infections infantiles sont responsables d'environ 20 % des décès et parmi celles-ci, les infections bactériennes constituent la majorité des décès liés aux infections, avec une part moindre pour les infections virales (6). Les infections fongiques surviennent le plus souvent chez des enfants présentant des comorbidités, tel que des infections à *Candida* chez les grands prématurés (6,7). Il existe une variation individuelle importante avec une part souvent inexpliquée de la susceptibilité aux infections, notamment chez les enfants (8–10). Les enfants présentant des comorbidités (prématurité, troubles neurologiques chroniques, anomalies congénitales, immunodéficience pour les principales), sont plus à risque de développer des infections au cours de leurs premières années de vie (6). Bien que ces infections présentent généralement une morbidité et une mortalité plus faibles dans les pays industrialisés, elles ont néanmoins un impact significatif sur la santé infantile, avec des taux d'hospitalisation élevés et une altération de la qualité de vie, en particulier chez les enfants nés dans des pays à revenu faible et intermédiaire (1,5,11–14). Aussi, les enfants les plus vulnérables face à ces infections sont fréquemment ceux qui ont un accès restreint à une alimentation adéquate, aux vaccins, aux services de santé, ou qui souffrent d'immunodéficience (15).

Les infections entraînent une lourde charge économique pour la société en raison des coûts de soins de santé associés, de l'absentéisme des parents au travail et des risques d'infections secondaires chez les membres de la famille, notamment les parents et la fratrie (9,16). Une étude danoise rapporte une médiane de 14 épisodes infectieux au cours des trois premières années de vie mais des variations interindividuelles marquées (17). Selon une autre étude, les infections sont très courantes chez les nourrissons australiens, avec un taux d'incidence de 5,2 épisodes d'infection par enfant au cours de la première année de vie (1). Les nourrissons de cette étude ont connu une incidence 1,8 fois plus élevée d'infection entre 6 et 12 mois comparée à la période 0-6 mois (1). L'incidence des infections atteint un pic vers l'âge d'un an, puis connaît une légère diminution au cours de la troisième année de vie

(6,17,18). On observe également une variation saisonnière, avec des taux d'incidence et une prévalence plus élevés des infections des voies respiratoires pendant l'hiver, tandis que la fièvre et la gastro-entérite semblent présenter moins de fluctuations saisonnières (17). En ce qui concerne la durée des infections, la durée moyenne des épisodes infectieux est de 6 jours et diminue avec l'âge. Le nombre médian de jours d'infection au cours des trois premières années de vie est de 94 jours, avec un écart interquartile de 64 à 132 jours (17).

2.1.2 Sites d'infections et pathogènes associés

2.1.2.1 Infections respiratoires

Les infections des voies respiratoires sont de loin les plus fréquentes et elles sont responsables à elles seules de 15 % à 18 % de la mortalité chez les enfants de moins de 5 ans (4,6,19). Une étude danoise rapporte une médiane de 10 épisodes par enfant au cours des trois premières années de vie, ce qui correspond à près des trois quarts des infections infantiles (9 épisodes par enfant pour les infections des voies respiratoires supérieures et 1 épisode par enfant pour les infections des voies respiratoires inférieures) (17). Selon une étude australienne, les infections des voies respiratoires présentent un taux d'incidence de 4,1 épisodes par nourrisson au cours de la première année de vie (1).

Les infections des voies respiratoires supérieures regroupent traditionnellement rhume commun, amygdalite, pharyngite, laryngotrachéite et otite moyenne, pour les infections plus fréquentes (4). Lors de l'examen clinique, il est souvent observé une rhinite et une pharyngite, principalement accompagnées d'une injection vasculaire conjonctivale et tympanique. Dans certains cas, des symptômes et des signes d'otite moyenne peuvent se manifester, tels que des douleurs à l'oreille, une sensibilité du tragus à la pression et une apparence rouge et bombée du tympan. Les infections des voies respiratoires supérieures chez les nourissons sont généralement accompagnées de fièvre, pouvant entraîner de la léthargie et une mauvaise alimentation. En règle générale, un traitement spécifique n'est ni disponible ni nécessaire (4). La plupart des infections virales des voies respiratoires chez les jeunes enfants se limitent aux voies respiratoires supérieures, entraînant des symptômes du rhume commun tels que le nez qui coule, la toux et l'enrouement (4).

Les infections des voies respiratoires inférieures, telles que la pneumonie et la bronchiolite ont entraîné au niveau mondial en 2016 plus de 2 millions de décès, ce qui en fait la sixième cause de mortalité toutes tranches d'âge confondues et la principale cause de décès chez les enfants de moins de 5 ans (3). Depuis les années 1990, la mortalité due aux infections, notamment due aux infections des voies respiratoires ont diminué de manière significative. Cependant, la majorité des décès en lien avec ces pathologies pourraient être évités. Un investissement au niveau mondial semble donc

essentiel afin de prévenir au maximum la survenue des infections chez les jeunes enfants. Plusieurs initiatives d'envergure mondiale, telles que le Plan d'action mondial contre la pneumonie et la diarrhée (GAPPD), *Every Breath Counts* et l'Initiative *Stop Pneumonia*, ont été élaborées afin de lutter contre ces infections (20). Le GAPPD, en particulier, a pour objectif de réduire d'ici 2025 la charge des infections des voies respiratoires inférieures dans tous les pays, en mettant spécifiquement l'accent sur la réduction de la mortalité infantile. Tous les ans, une étude sur la charge mondiale des maladies, blessures et facteurs de risque (*Global Disease Burden Study, GBD*) publie des données concernant l'impact des infections des voies respiratoires inférieures (2,21). Selon cette étude, en 2016, les infections des voies respiratoires inférieures constituent une cause majeure de mortalité infectieuse chez les enfants de moins de 5 ans avec environ 650 000 décès dans le monde pour cette tranche d'âge. De plus, des progrès ont été réalisés afin de réduire la charge globale mondiale des infections des voies respiratoires inférieures. En parallèle d'une évolution socio-démographique croissante, les infections des voies respiratoires inférieures chez les enfants de moins de 5 ans ont connu une diminution significative. Cette baisse est le résultat de diverses améliorations, telles qu'un accès aux soins de santé meilleur, une réduction de l'exposition aux risques de maladies, une amélioration de la nutrition et une meilleure prise en charge des épisodes infectieux (2,21). Par ailleurs, la plupart de ces décès surviennent au cours de la première année de vie, avec près de 500 000 décès au cours de cette période. Chez les enfants de moins de 5 ans, les décès en lien avec des infections des voies respiratoires inférieures représentent 13,1 % des décès et toutes tranches d'âge confondues, cela représente 4,4% des décès. Il existe donc une surmortalité chez les enfants de moins de 5 ans en comparaison avec l'ensemble de la population. Concernant les hospitalisations en lien avec ce type d'infections, toujours selon l'étude GDB, plus de 5 millions d'hospitalisations ont été dénombrées en 2016 au niveau mondial. Cependant, ces avancées n'ont pas été uniformes dans toutes les régions du globe. L'incidence est la plus élevée en Océanie (171,5 épisodes pour 1 000 enfants) suivie de près par l'Asie du Sud-Est (133,9 épisodes pour 1 000 enfants). En comparaison, ce taux est de 96,7 pour 1 000 enfants en Europe centrale (2,21).

Les pneumocoques représentent la principale cause de morbidité et de mortalité à l'échelle mondiale, soit environ 1,1 million de décès et 197 épisodes pour 1 000 enfants en 2016. Ces bactéries entraînent plus de décès que toutes les autres étiologies combinées (2,21). La mortalité attribuable à l'*Haemophilus influenzae* type b (Hib) est substantielle avec près de 48 000 décès dénombrés en 2016 et concerne quasi-exclusivement les enfants de moins de 5 ans (2,21). Grâce à l'amélioration de la couverture vaccinale par des vaccins anti-pneumococques et anti-Hib, la mortalité due aux infections des voies respiratoires inférieures chez les enfants de moins de 5 ans attribuable aux pneumocoques

et à l'Hib a diminué de 7,24 % et 5,86 % respectivement à l'échelle mondiale, avec des variations en fonction des régions du globe (2,21).

Les infections virales des voies respiratoires inférieures sont principalement attribuées aux virus de la grippe avec une estimation de 39 millions d'épisodes en 2016 au niveau mondial (2,6,21). A l'échelle mondiale, le virus respiratoire syncytial (VRS) est également une cause majeure de décès liés aux infections des voies respiratoires inférieures chez les enfants de moins de 5 ans, avec environ 40 000 décès estimés en 2016. Les enfants de moins de 5 ans représentent à eux-seuls 54 % des décès attribuables au VRS (2,6,21). Chez les nourissons de moins de 6 mois atteints d'une infection à VRS, des épisodes récurrents d'apnée représentent une menace importante.

Les infections respiratoires constituent une charge significative et intermittente pour les systèmes de santé. Les soins ambulatoires pour une infection respiratoire aiguë sont estimés entre 140 et 240 dollars américains, selon l'agent infectieux (22,23). Pour la bronchiolite causée par le virus respiratoire syncytial (VRS), les frais d'hospitalisation atteignent en moyenne 5 250 dollars américains (22,24,25). En Allemagne, le coût annuel total des infections respiratoires chez les jeunes enfants s'élève à environ 213 millions de dollars américains (22).

Par ailleurs, les maladies des voies respiratoires sont responsables au niveau mondial d'un nombre significatif de décès prématurés chez les adultes (21,26). Les efforts de prévention se concentrent essentiellement sur l'évitement des expositions nocives à l'âge adulte, telle que le tabac (27–29). Toutefois, la période de la petite enfance revêt une importance capitale pour le développement pulmonaire (30,31). Or les infections des voies respiratoires survenant à cette période semblent perturber le processus normal de maturation pulmonaire de l'enfant, ce qui entraînerait une altération de la fonction pulmonaire à l'âge adulte (30,32,33). Par conséquent, ces infections augmenteraient le risque de développer une maladie respiratoire chronique (33). Une récente étude menée au Royaume-Uni sur une période de huit décennies a révélé que les individus ayant connu une infection des voies respiratoires inférieures avant l'âge de deux ans présentaient un risque presque deux fois plus élevé de décéder prématurément d'une maladie respiratoire à l'âge adulte par rapport à ceux qui n'ayant pas connu une telle infection au cours de leurs deux premières années de vie (34). Selon cette étude, ce risque constituerait environ un cinquième (20,4 %) des décès prématurés chez les adultes causés par des maladies respiratoires, alors qu'à titre de comparaison le tabagisme représenterait près de trois cinquièmes (57,7 %) de ces décès (34). Ces éléments soulignent donc l'importance de la prévention et du traitement des infections respiratoires chez les jeunes enfants, dans le but de réduire le fardeau des maladies respiratoires survenant à l'âge adulte. Des stratégies préventives tout au long

de la vie, telles que la vaccination et la réduction de la sévérité des infections, pourraient offrir des opportunités d'intervention précoce.

2.1.2.2 Infections gastro-intestinales

Les infections gastro-intestinales, notamment les maladies diarrhéiques représentent 10 à 15 % de la mortalité associée aux infections des enfants de moins de 5 ans et constituent la deuxième cause de décès dans le monde (4,35). Dans les pays où les enfants sont nourris convenablement et ont accès à des soins médicaux, les conséquences graves sont peu fréquentes. Cependant chaque année aux États-Unis, la gastro-entérite est responsable d'environ 1,5 million de consultations médicales, de 200 000 hospitalisations et de 300 décès (36). Les infections gastro-intestinales provoquent une combinaison de vomissements, de diarrhée, de crampes abdominales, de fièvre et de perte d'appétit, ce qui peut entraîner une déshydratation avec pertes électrolytiques. La prévention des infections gastro-intestinales passe avant tout par un lavage soigneux et régulier des mains, ainsi que par la gestion de la conservation des aliments et l'évitement de consommation d'eau contaminée. Des liquides et des solutions de réhydratation sont administrés, mais parfois dans les cas les plus graves, les enfants doivent être hospitalisés (36). Les infections à *Escherichia coli* (*E. coli*) sont hautement prévalentes parmi les infections gastro-intestinales d'origine bactérienne (37–40). En ce qui concerne les infections gastro-intestinales d'origine virale, le rotavirus est la cause la plus fréquente chez les nourrissons de moins de 24 mois. Après l'âge de 24 mois, le rotavirus devient la deuxième cause juste derrière la *shigella* (35).

2.1.2.3 Infections des voies urinaires

Les infections des voies urinaires sont fréquentes chez les nourrissons. Elles peuvent être l'évènement précurseur d'une anomalie rénale sous-jacente, bien que la majorité d'entre elles surviennent en l'absence d'anomalie anatomique (7). La répartition des infections urinaires présente des différences marquées en fonction de l'âge et du sexe. En effet, on observe une prédominance masculine significative pour les infections urinaires survenant précocement dans la vie (38). En revanche selon certaines études, lorsque ces infections surviennent plus tardivement, elles semblent plus fréquentes chez les filles et chez les garçons non circoncis (41,42). La prématurité entraîne également face à un risque accru de développer une infection urinaire (43).

Il est crucial de réaliser un diagnostic précoce et d'initier rapidement un traitement afin de prévenir d'éventuelles complications rénales à long terme (7). Néanmoins, il est essentiel de noter que la résistance croissante aux antibiotiques, résultant notamment d'une utilisation extensive de ces médicaments, constitue un défi majeur. De plus, la question de la prophylaxie antibiotique demeure sujette à controverse (44). *E. coli* est identifié dans près de 80 % des infections urinaires chez les jeunes

enfants (45). D'autres bactéries à Gram négatif sont également impliquées dans les infections des voies urinaires, notamment *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Enterobacter aerogenes*, *Pseudomonas aeruginosa* et *Morganella morganii* (7). Certaines études ont constaté une augmentation des décès liés à *E. coli*, y compris ceux survenant plus de 48 heures après la naissance. Il est possible que ces décès soient associés à une prophylaxie intrapartum plus étendue contre le streptocoque du groupe B, visant à prévenir les infections néonatales bactériennes précoces (19,39,46).

2.1.2.4 Infections du système nerveux central

Les infections du système nerveux central (SNC) représentent 5 % des infections chez les enfants (6). Ces infections peuvent être sévères, allant jusqu'à compromettre le pronostic vital de l'enfant (47). Les enfants souffrant de drépanocytose et les enfants aspléniques présentent un risque plus élevé de développer une atteinte du SNC, telles que la méningite ou l'encéphalite, bien que ces infections puissent affecter tous les enfants. Les enfants ayant des malformations congénitales du visage et du crâne peuvent également être plus vulnérables en raison de déformations osseuses qui facilitent l'accès des bactéries aux méninges. Les enfants immunodéprimés sont également plus susceptibles de développer une méningite (47). Lorsque l'atteinte est d'origine bactérienne, les bactéries impliquées chez les nourrissons et les enfants plus âgés comprennent *Streptococcus pneumoniae* et *Neisseria meningitidis*. L'infection est généralement transmise par contact avec des sécrétions respiratoires contenant les bactéries responsables de cette infection, telles que la salive ou le mucus nasal. A noter qu'au Royaume-Uni, le déploiement d'une meilleure couverture vaccinale antiméningococcique et antipneumococcique a permis de diminuer fortement la mortalité des infections à méningocoque et pneumocoque entre le début des années 2000 et le début des années 2010 (6). De même, *Haemophilus influenzae de type b* était auparavant la cause la plus fréquente de méningite, mais son incidence a considérablement diminué grâce à la vaccination (47). En revanche, chez les nouveau-nés, la méningite est généralement la conséquence d'une septicémie où l'agent pathogène est transmis lors de l'accouchement. On retrouve classiquement des bactéries telles que *Streptococcus agalactiae* (streptocoques du groupe B), *E. coli* ou *Listeria monocytogenes* (47). Lors d'une atteinte d'origine virale, les agents pathogènes retrouvés sont nombreux et comprennent notamment les virus herpès (y compris les infections par le virus herpès simplex), les arbovirus, les virus Coxsackie, les échovirus et les entérovirus (48).

2.1.2.5 Infections cutanées et des tissus mous

Les infections cutanées et des tissus mous sont plutôt rares chez les enfants de moins d'un an et surviennent généralement dans le groupe d'âge de 2 à 5 ans (49). Elles sont particulièrement

fréquentes chez les enfants des pays en développement, où de nombreux facteurs de risque contribuent à ces infections, tels que la colonisation par certaines bactéries, une densité de population élevée et une hygiène précaire (50). Ces infections peuvent être classées, afin de faciliter leur prise en charge, en deux catégories principales : les infections cutanées et des tissus mous non compliquées (telles que les furoncles, folliculites, impétigo et érysipèle) et les infections cutanées et des tissus mous compliquées (comprenant les abcès, furoncles multiples et cellulite). La plupart d'entre elles sont causées par *Staphylococcus aureus* et par streptocoque bêta-hémolytique du groupe A (50). Le traitement antibiotique doit être basé sur les profils de sensibilité aux agents antimicrobiens ainsi que les modèles de résistance propres à l'environnement sanitaire local. La plupart des patients répondent favorablement aux antibiotiques tels que les bêta-lactamines, les céphalosporines de première génération, le triméthoprim-sulfaméthoxazole et la clindamycine. Néanmoins, la présence grandissante de *S. aureus* résistant à la méthicilline (SARM) présente une préoccupation majeure (50).

2.1.2.6 Infections néonatales bactériennes précoces

Les infections néonatales bactériennes précoces sont fréquentes et posent des problèmes complexes de diagnostic et de traitement (51,52). Différents agents infectieux, tels que des virus, des bactéries et des parasites, peuvent être transmis de la mère au fœtus, entraînant diverses conséquences, notamment des avortements spontanés, des malformations congénitales, des pathologies fœtales et des infections néonatales (52). Les infections néonatales bactériennes précoces sont associées à des risques importants pour le fœtus et le nouveau-né et peuvent entraîner des séquelles conséquentes et permanentes chez les enfants qui en sont atteints (51). Certaines infections spécifiques à la grossesse, telles que la toxoplasmose, la rubéole, la varicelle, la syphilis, l'hépatite B, le cytomégalovirus et le parvovirus B19, sont particulièrement importantes à diagnostiquer. Les infections néonatales bactériennes précoces peuvent être transmises par voie transmembranaire, transplacentaire ou périnatale (53). L'incidence de ces infections varie selon les régions et les facteurs de risque. La prise en charge consiste à administrer un traitement antibiotique approprié. Cependant, la détermination de l'incidence des néonatales bactériennes précoces, en particulier en France, est rendue difficile par l'absence d'un registre permettant de recenser ce type d'infections (54). Une surveillance étroite des signes cliniques précoces est essentielle pour un diagnostic précoce et un traitement adéquat, afin de réduire la mortalité et les séquelles chez les nouveau-nés.

2.1.2.7 Sepsis néonatal

Le sepsis néonatal est une infection grave des nouveau-nés, pouvant entraîner des complications allant jusqu'au décès du nouveau-né. Les sources d'infection incluent une transmission in utero, une acquisition via la flore maternelle ou une exposition postnatale en milieu hospitalier ou en milieu

ambulatoire. Les nouveau-nés prématurés sont particulièrement vulnérables, en raison d'un système immunitaire immature et d'une potentielle exposition à des infections nosocomiales (55). Les symptômes varient et il peut être difficile de distinguer une infection causée par un pathogène identifié, d'une infection causée par un pathogène inconnu. Il existe deux grands types de sepsis néonatal : les sepsis d'instauration précoce (*early onset sepsis* ou *EOS* en anglais) et les sepsis d'instauration tardive ou acquise (*late onset sepsis* ou *LOS*). Les *EOS* surviennent dans les 7 premiers jours de vie et sont causés par une transmission in utero ou à une ascension de bactéries vaginales après la rupture des membranes (56–58). Les *LOS* surviennent au cours des 3 premiers mois de vie et sont souvent liées à des expositions environnementales (56). En effet, au cours des trois premiers mois de vie, le système immunitaire inné des nouveau-nés, comprenant les phagocytes, les cellules tueuses naturelles, les cellules présentatrices d'antigènes et le système du complément, joue un rôle crucial dans la défense contre les agents pathogènes. Cependant, chez les nouveau-nés prématurés, la fonction des neutrophiles est réduite et les concentrations d'immunoglobulines sont faibles, ce qui les rend plus vulnérables aux infections invasives. Le streptocoque du groupe B est l'agent infectieux le plus fréquemment associé aux décès néonataux, principalement chez les prématurés (6,19,59). Une étude menée au Royaume-Uni (60) a révélé un taux de mortalité précoce de 3,1 pour 100 000 naissances vivantes attribuables au streptocoque du groupe B, tandis qu'aux États-Unis, une autre étude a montré un taux de mortalité précoce dû au streptocoque du groupe B de 3,7 pour 100 000 naissances (46). A noter que les infections liées au streptocoque du groupe A sont plus fréquentes chez les enfants de plus d'un an (6).

La mortalité infantile due au méningocoque et au streptocoque du groupe B a connu une baisse, qui pourrait être attribuée aux politiques de vaccination et à la prophylaxie antibiotique (19). Il est à noter qu'un vaccin pentavalent couvrant les sérotypes Ia/Ib/II/III/V du streptocoque du groupe B présente la possibilité de cibler près de 96% des cas de maladies invasives chez les nourrissons, offrant ainsi une perspective prometteuse quant à la prévention de ce type d'infection (59). De manière générale, une couverture vaccinale universelle pourrait permettre d'éviter une grande partie de la charge liée à ces infections quelles qu'elles soient (6). D'autres études ont montré une réduction de l'incidence des infections néonatales, en particulier les infections tardives, grâce à la mise en œuvre de programmes de prévention (61). Ces résultats soulignent également l'importance de surveiller et de comparer les pratiques entre les différents pays afin d'améliorer la prise en charge des infections néonatales et de réduire leur impact sur la morbidité et la mortalité associées à ces infections.

2.1.3 Facteurs de risque infectieux

2.1.3.1 Mode de naissance par césarienne

Depuis le début des années 2000, le taux de naissances par césarienne a presque doublé, sans que cela semble médicalement justifié (62). Chaque année, on estime qu'un peu plus de 6 millions de césariennes non médicalement indiquées sont pratiquées dans le monde (63). Toutefois, les estimations récentes des taux de naissance par césarienne varient considérablement d'une région du globe à l'autre : 20 % à 30 % en Europe, aux États-Unis et en Australie, plus de 40 % dans certaines régions de la Chine, plus de 70 % dans certains hôpitaux privés au Vietnam et au Brésil et 4 % en Afrique subsaharienne (62,64–66). En France, une augmentation constante du taux de naissances par césarienne, passant de 17,4 % à 20,2 % a été observée entre 2000 et 2007. Depuis cette période, le taux poursuit sa progression avec 19,9 % de césariennes en 2018 et 21,4 % en 2021 (67,68). Les conséquences à long terme sur la santé des enfants nés par césarienne sont encore mal connues. Concernant les microbiotes, ceux-ci jouent un rôle essentiel dans notre santé, mettant en lumière la relation symbiotique entre ces microorganismes et leur hôte humain. Lorsque nous évoquons le microbiome, nous faisons référence à l'ensemble des gènes contenus dans ces cellules (69). Par la suite, il sera principalement employé le terme « microbiote ». Selon le mode de naissance, des différences sont observées dans le microbiote du nouveau-né (70–72). Ces différences dans l'exposition microbienne initiale en fonction du mode de naissance, que ce soit par césarienne ou par voie basse, peuvent perdurer pendant plusieurs mois, voire plusieurs années (73). Des variations dans la composition du microbiote précoce ont été associées à une gamme variée de conséquences néfastes à court et à long terme, notamment en ce qui concerne le système immunitaire (70,71), même s'il n'existe pas d'études reliant directement risque d'infection au cours de l'enfance et microbiote néonatal et infantile. Les taux d'hospitalisation liée aux infections semblent être plus élevés après une césarienne programmée, lorsque les membranes sont généralement intactes à la naissance et pour les infections où il peut y avoir eu une inoculation directe du microbiote maternel lors d'un accouchement par voie basse. Cela permet de favoriser le développement d'une immunité précoce et protectrice au niveau des muqueuses gastro-intestinales et respiratoires (72,74). Une autre hypothèse possible concerne les effets potentiels d'une exposition prénatale aux glucocorticoïdes administrés aux femmes accouchant par césarienne afin de réduire la morbidité respiratoire des nouveau-nés. Étant donné que les glucocorticoïdes ont des propriétés immunosuppressives, il est envisageable qu'ils aient un impact sur l'incidence des infections néonatales et infantiles. Cependant, il existe peu de preuves soutenant cette hypothèse (75,76).

Plusieurs études ont suggéré des associations possibles entre le mode de naissance et les infections survenant dans l'enfance, au-delà de la période néonatale. Une étude australienne (n = 488 603) et

une étude danoise (n = 1921) ont révélé un risque accru d'hospitalisation liée à certaines infections, notamment des infections des voies respiratoires inférieures et des infections gastro-intestinales, chez des enfants nés par césarienne (77,78). Une autre étude australienne, portant exclusivement sur des enfants nés à terme et sans jumeau (n = 212 068), a montré un risque accru de 11 % et de 20 % d'hospitalisation pour bronchiolite chez les enfants âgés de moins de 12 mois et de 12 à 23 mois respectivement et nés par césarienne (79). De même, une autre étude danoise (n = 750 569) a rapporté un risque similairement accru d'infection des voies respiratoires inférieures (80). Une autre étude australienne, portant également sur des enfants nés à terme et sans jumeau (n = 893 360), a mis en évidence une association entre une naissance par césarienne et un risque accru de gastro-entérite chez l'enfant (81). De plus, une étude israélienne portant sur des grossesses sans complications (n = 138 910) a estimé un risque accru de 10 % et de 23 % d'hospitalisation liée à une infection jusqu'à l'âge de 18 ans pour les naissances par césarienne programmée à terme uniquement et prématurée uniquement, respectivement (82). Enfin, une étude multicentrique menée au Danemark, en Écosse, en Angleterre et en Australie (n = 7 174 787), a montré qu'une naissance par césarienne était associée à un risque accru d'environ 10 % d'hospitalisation liée à une infection chez les enfants âgés de 0 à 5 ans par rapport à une naissance par voie basse (76). Les études mentionnées ci-dessus présentent des caractéristiques spécifiques aux populations locales et aux pratiques obstétricales propres à chaque pays. De plus, il est difficile de déterminer si le risque observé est spécifique à un type d'infection particulier, ou s'il concerne l'ensemble des infections. De même, il est possible que le risque diffère selon qu'il s'agisse d'une césarienne d'urgence (non programmée) ou d'une césarienne planifiée à l'avance (programmée). Dans l'ensemble, tous ces facteurs peuvent engendrer des biais dans les études épidémiologiques dans l'interprétation des résultats.

2.1.3.2 Prématurité et faible poids de naissance

L'un des facteurs le plus important quant à la prédisposition de développer des infections en début de vie est la prématurité ou le faible poids de naissance. En France, le taux de prématurité s'élevait à 6,8 % des naissances vivantes en 2021, un chiffre stable par rapport à 2020 et après une diminution observée de 2018 (7,2 %) à 2020 (6,7 %). Le taux de prématurité est plus élevé dans les départements et régions d'Outre-mer (DROM) que sur le territoire continental (83). De nombreuses études ont rapporté la prématurité et le petit poids de naissance comme étant des facteurs de risque avérés de développer une infection en début de vie (84–86). Notamment, une étude israélienne portant sur 243 725 naissances vivantes (84), a montré que les taux de nouveau-nés de faible poids, de naissances prématurées et ayant présenté une infection au cours de l'enfance étaient plus élevés que chez les enfants nés à terme et de poids normal. Une autre étude israélienne (n = 238 620) a mis en évidence que les taux d'hospitalisation liés à des infections urinaires chez les jeunes enfants diminuaient à

mesure que la durée de gestation augmentait (85). Enfin, on peut mentionner une étude danoise (n = 1 348 106) qui a également révélé qu'être prématuré ou présenter un retard de croissance intra-utérin était fortement associé à un risque accru d'hospitalisation pour une vaste gamme de maladies, y compris des infections, tant pendant l'enfance que par la suite (86). Une autre étude a retrouvé que les enfants prématurés et/ou ayant un faible poids de naissance présentent une incidence d'infections 3 à 10 fois plus élevée que les nouveau-nés à terme et ayant un poids normal (55). Ces enfants présentent une immaturité immunitaire et une absence d'anticorps IgG maternels normalement acquis par voie transplacentaire (55). Cette situation peut entraîner une réponse altérée aux agents infectieux, augmentant ainsi leur risque d'infection. De plus en tout début de vie, les enfants nés prématurément ont besoin de séjours prolongés en milieu hospitalier. Ces séjours sont fréquemment accompagnés d'une nécessité d'abord veineux prolongé, d'intubation endotrachéale et d'autres procédures invasives qui créent des points d'entrée potentiels et altèrent les mécanismes naturels de barrière et d'élimination. Par conséquent, ces enfants sont exposés à un risque plus élevé d'infections nosocomiales.

2.1.3.3 Allaitement

Au cours des dernières décennies, les recommandations concernant l'allaitement maternel ont subi d'importants changements (87). Les découvertes récentes en épidémiologie et en épigénétique ont corroboré les théories qui ont été évoquées dès les années 80 confirmant que l'allaitement revêt une importance cruciale à la fois pour les enfants et les mères (87). Cependant, la prévalence de l'allaitement maternel exclusif au cours de la première année de vie de l'enfant varie considérablement selon les régions géographiques à l'échelle mondiale, allant de 20 % en Europe centrale à plus de 80 % en Afrique centrale et en Afrique de l'Ouest (87). En France, les autorités de santé recommandent l'allaitement maternel exclusif du nourrisson pendant au moins les 6 premiers mois de sa vie (88).

Plusieurs études ont montré que l'allaitement maternel contribuait à protéger les nouveau-nés et nourrissons d'une mortalité précoce (89). Ces études ont montré notamment que dans les pays en développement, les nourrissons de moins de 6 mois non allaités avaient un risque de mortalité multiplié par 4,1 pour les filles et par 3,5 pour les garçons, comparés aux nourrissons allaités. Cette protection semble toutefois diminuer avec l'âge (90). Dans les pays développés, l'allaitement maternel semble également jouer un rôle protecteur contre la mortalité infantile précoce. Une méta-analyse a montré que l'allaitement maternel était associé à une réduction de 45 % du risque de mort subite du nourrisson (91). Plusieurs études, principalement réalisées dans des pays en développement, ont montré des effets protecteurs de l'allaitement maternel contre les infections, notamment celles respiratoires et gastro-intestinales (diarrhée) (92). Ces études ont mis en évidence qu'environ la moitié

de tous les cas de diarrhée et un tiers des infections respiratoires chez les nourrissons pourraient être évités grâce à l'allaitement maternel. Une méta-analyse a quant à elle mis en évidence une diminution de 49 % d'entérocolite nécrosante (93); l'entérocolite nécrosante étant une pathologie qui entraîne un taux de mortalité élevé, indépendamment du contexte. Concernant le risque d'hospitalisation pour une cause infectieuse, l'allaitement maternel a été associé à une réduction de 72 % pour les cas de diarrhée et de 57 % pour les infections respiratoires (92). Également, des études ont montré que l'allaitement maternel était associé à une protection contre le risque d'otites moyennes chez les nourrissons jusqu'à l'âge de 2 ans (94). Aussi, l'allaitement maternel représente une mesure de protection essentielle, indépendamment du niveau de développement de la population concernée.

2.1.3.4 Facteurs immunitaires

L'immunité commence à se mettre en place dès les phases précoces du développement fœtal. Après un stade précoce de gestation, le fœtus en développement bénéficie de la protection et de l'immunité innée fournies par des cellules spécialisées. Ce n'est qu'après cette période que l'immunité adaptative, basée sur les lymphocytes T et B, devient pleinement fonctionnelle chez le fœtus (95). Tout au long de la vie après la naissance, les divers éléments de l'immunité demeurent actifs, interagissant de manière significative et régulant mutuellement leurs fonctions. Ainsi, des interventions immunomodulatrices précises peuvent tirer parti de cette plasticité en début de vie pour orienter le développement immunitaire, renforçant ainsi la résistance aux maladies infectieuses tout en préservant l'équilibre immunitaire (5,96,97).

Au cours du développement fœtal et en début de vie, de nombreuses modifications immunitaires se produisent. Concernant l'immunité innée, le rôle des neutrophiles est intéressant à mentionner. Avant la 31^{ème} semaine de grossesse, les neutrophiles sont rares, mais leur nombre augmente rapidement jusqu'à la naissance à terme, devenant ainsi les principales cellules sanguines blanches (98). Ces cellules ont également des réservoirs de stockage dans la moelle osseuse, le foie et la rate. Cependant, en début de vie, les neutrophiles néonataux présentent des altérations fonctionnelles, notamment une capacité réduite d'adhérence et de migration dans le corps. Cette altération de leur mobilité peut affecter leur capacité à combattre les infections, rendant les nourrissons plus susceptibles d'en souffrir (97,98). À la différence de l'immunité innée, l'immunité adaptative a pour objectif de cibler et d'éliminer des pathogènes spécifiques, tout en développant une mémoire immunitaire (97). Parmi les cellules effectrices, les lymphocytes T sont divisés en deux catégories principales : les lymphocytes T cytotoxiques CD8+, qui ont pour rôle de détruire les cellules infectées et les lymphocytes T auxiliaires CD4+, qui soutiennent principalement le fonctionnement d'autres cellules en libérant des signaux cytokiniques. Chez les nouveau-nés, les lymphocytes T cytotoxiques ont tendance à être moins réactifs

et nécessitent une stimulation plus importante pour répondre (98). De plus, on observe une forte polarisation vers les cellules Th2 lors du développement fœtal. Cela se traduit par une réponse immunitaire réduite ou modifiée face à certaines infections (97,98). Aussi de manière générale, les jeunes enfants, en raison de niveaux réduits de cellules mémoires et de l'immaturation globale de leur système immunitaire, présentent une plus grande vulnérabilité aux infections virales et bactériennes. De plus, l'absence d'inhibition de la réplication virale par l'interféron complique leur capacité à contrôler une infection virale (98).

Certaines maladies infectieuses pourraient être liées à une susceptibilité génétique. Des variations sur plusieurs loci génétiques pourraient contribuer au risque de développer des phénotypes cliniques spécifiques suite à une exposition à des agents pathogènes. Les progrès dans l'étude des déficits immunitaires primaires ont permis de mieux comprendre les aspects génétiques spécifiques du fonctionnement normal du système immunitaire (99). Les études d'association pangénomique (*Genome-Wide Association Studies*, GWAS en anglais) ont permis d'obtenir des informations essentielles sur l'existence de loci de susceptibilité génétique, notamment pour les infections méningococciques (100), ou le virus respiratoire syncytial (VRS) (101). Des corrélations significatives entre gènes du système immunitaire et risque d'infection virale respiratoire sévère ont également été observées dans d'autres études (4). Cependant, l'utilisation généralisée des GWAS pour définir l'ontogenèse immunitaire précoce reste limitée. Cela est en partie dû aux défis liés à l'analyse de l'expression des gènes parmi de multiples variations environnementales et microbiennes complexes auxquelles les nourrissons sont exposés dès la naissance et pendant leur petite enfance (97).

De plus, des différences entre les sexes concernant le risque de développer des maladies infectieuses ont été identifiées dans la littérature (102). Une hypothèse avancée suggère que les hormones sexuelles pourraient influencer l'équilibre entre les cytokines T-helper 1 et T-helper 2, expliquant ainsi pourquoi la plupart des maladies infectieuses présentent une sévérité et une fréquence plus élevées chez les individus de sexe masculin (103). Dans certains cas moins fréquents, la morbi-mortalité est plus marquée chez les individus de sexe féminin. Cela pourrait être lié à une plus grande immunopathologie et/ou auto-immunité (104). Cependant, plusieurs exceptions à cette règle demeurent inexplicables (105). Aussi, les études qui mesurent réellement les différences entre les sexes dans les réponses immunitaires des enfants face aux maladies infectieuses et qui permettraient de tester ces hypothèses sont relativement rares (102). De nombreux autres éléments présents dans la littérature renforcent l'hypothèse d'un rôle significatif des facteurs génétiques dans la survenue de maladies infectieuses. Notamment, une étude menée en Nouvelle-Zélande a montré que le risque d'hospitalisation pour des infections respiratoires variait en fonction des différences ethniques, suggérant ainsi une possible implication de la variabilité génétique (106).

2.1.3.5 Facteurs environnementaux

Les études portant sur les facteurs de risque environnementaux sont nombreuses. Cependant, peu d'auteurs ont analysé de manière approfondie l'impact de l'ensemble de ces divers facteurs environnementaux sur les infections chez les nouveau-nés et les nourrissons, regroupés sous le terme d'exposome (17).

Parmi les facteurs environnementaux suspectés d'influencer la susceptibilité aux infections chez les nourrissons, la fréquentation d'une crèche ainsi que la densité d'enfants au sein de celle-ci semblent jouer un rôle. Une étude a montré que l'accès précoce et la surpopulation en crèche avait une influence significative mais modeste sur l'incidence globale des infections et l'incidence des infections des voies urinaires (17). D'autres études antérieures ont indiqué que la fréquentation des crèches était associée à un risque accru d'infections des voies respiratoires, en particulier au cours des premières années de vie (8). Il a d'ailleurs été suggéré de retarder l'entrée en crèche après l'âge d'un an afin de prévenir ce risque (107). Toutefois, d'autres études ont remis en question la persistance des symptômes à un stade ultérieur dans l'enfance. L'une de ces études a retrouvé que la fréquentation précoce des crèches était liée à une hausse des symptômes respiratoires jusqu'à l'âge de 4 ans, puis à une diminution entre 4 et 8 ans (108). Il a été avancé que cette augmentation du risque observée à la fréquentation de crèches pourrait résulter d'une transmission accrue d'agents infectieux (17).

Par ailleurs, il a été suggéré que les enfants ayant des frères et sœurs plus âgés pourraient être plus sujets aux infections, en particulier respiratoires, que leurs aînés (9,109,110). Néanmoins, certaines hypothèses avancent que ces enfants pourraient bénéficier d'une maturation immunitaire plus précoce et développer une résistance accrue aux infections survenant ultérieurement dans l'enfance (17).

De plus, l'exposition au tabac, notamment par le tabagisme maternel pendant la grossesse, a été associée à un risque accru d'infections notamment respiratoires (111–113). Il a été démontré que les enfants exposés in utero au tabagisme présentent une altération de la fonction pulmonaire à la naissance (114), ce qui pourrait augmenter leur susceptibilité aux infections respiratoires, ainsi qu'à d'autres symptômes respiratoires tels qu'une respiration sifflante ou de la toux, sans nécessairement aboutir à une infection (8). Parallèlement au tabagisme, la pollution de l'air en intérieur et les particules fines ont également été mis en avant comme facteurs de risque d'infections, en particulier respiratoires (115–119). De même, une exposition prénatale à divers produits chimiques, tels que les produits d'entretien et les pesticides, pourrait être liée à une augmentation du risque d'infections et de symptômes respiratoires (120–122). D'autres études ont également démontré des liens entre les expositions prénatales à des métaux lourds tels que l'arsenic, le mercure et le cadmium et une

augmentation du risque d'infections au début de la vie (123–125). Ces modifications pourraient s'expliquer par une altération de la fabrication et du transfert d'anticorps à travers le placenta, ainsi que l'incapacité des cellules T auxiliaires à produire de l'IL-2 et à se multiplier (126).

Par ailleurs, l'exposition in utero à l'alcool ou à des substances illicites telles que la cocaïne, les cannabinoïdes (cannabis et dérivés synthétiques), les opioïdes ou encore la méthamphétamine, a également été associée à un risque accru d'infections en début de vie (127–131). Selon des modèles expérimentaux chez l'animal, une exposition prénatale à l'alcool perturberait la maturation du système immunitaire du nourrisson, avec des effets nocifs persistants jusqu'à l'enfance voire à l'âge adulte (127). Une hypothèse similaire a été avancée pour les cannabinoïdes, qui pourraient perturber le système immunitaire inné et adaptatif en développement, affaiblissant potentiellement les mécanismes de défense immunitaire contre les infections ultérieurement dans la vie (129).

D'autres facteurs de risque environnementaux ont été suspectés d'augmenter la susceptibilité aux infections en début de vie. Parmi eux, on trouve un faible statut socioéconomique (132), l'obésité maternelle avant la grossesse (133), ainsi que le stress maternel (134,135). L'un des principaux mécanismes postulés pour expliquer le lien entre le stress maternel prénatal et la susceptibilité aux infections chez les enfants à naître est la sécrétion de cortisol, régulée par l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien maternel ainsi que par le placenta (134).

Cependant, la capacité à reproduire les résultats entre les diverses études reste limitée, ce qui complique l'élaboration de stratégies préventives fondées sur des données scientifiques validées (17). De plus, la plupart des études se concentrent exclusivement sur des facteurs de risque spécifiques, négligeant souvent les fortes corrélations entre de nombreuses variables d'exposition environnementale.

2.2 Consommation médicamenteuse au cours de la grossesse

2.2.1 Etat des lieux

2.2.1.1 Consommation médicamenteuse au cours de la grossesse dans un contexte international

Les études d'utilisation des médicaments (*Drug Utilization Studies* en anglais) pendant la grossesse ont révélé des variations importantes dans les chiffres concernant la proportion de femmes enceintes utilisant des médicaments sur ordonnance (à l'exclusion des vitamines et des minéraux). Selon ces études, cette proportion varie considérablement, allant de 27 % à 93 % (136). Les taux les plus bas ont généralement été observés dans les pays d'Europe du Nord, autour de 45 %, tandis que les taux les plus élevés ont été rapportés en France (93 %) et en Allemagne (85 %). Une étude multinationale menée au début des années 2010 en Europe, en Amériques du Nord et du Sud, ainsi qu'en Australie, a montré que 81,2 % des femmes déclaraient avoir pris au moins un médicament en accès libre (*Over The Counter (OTC)* en anglais) au cours de leur grossesse (n = 9459) (137). Cependant, la consommation de médicaments pendant la grossesse variait considérablement d'un pays à l'autre, allant de 62,2 % en Croatie à 95,1 % aux Pays-Bas, en passant par des taux de 84,8 % en Amérique du Nord et de 86,2 % en Australie (137).

Les études portant sur des cohortes nationales offrent également un aperçu de ces variations. Par exemple, aux États-Unis entre 2010 et 2013, 97 % des grossesses étaient associées à l'utilisation d'au moins un médicament prescrit (138). En Afrique du Sud en 2016, ce pourcentage variait entre 55 et 89 % (139), tandis qu'en Éthiopie de 2013 à 2019, 87 % des grossesses étaient concernées (140). Ces chiffres ont aussi présenté des fluctuations dans d'autres pays, avec 82 % en Nouvelle-Zélande en 2015 (141), 73 % des grossesses au cours du premier trimestre au Cameroun en 2015 (142), 73 % des grossesses en Italie en 2016-2018 (143) et 64 % des grossesses aux Pays-Bas en 2011-2012 (144). Dans les pays scandinaves, il a été retrouvé 62 % des grossesses concernées en Norvège en 2015 (145), 58 % en Suède en 2007 (146) et 49 % en Finlande en 1996-2006 (147). Au Québec, ce sont 56 % des grossesses qui sont concernées entre 1998 et 2002 (148) et en Chine 12 % en 2015 (149). Par ailleurs, il est important de noter que ces expositions pendant la grossesse ne se limitent pas à un seul médicament, mais impliquent souvent plusieurs médicaments. Une étude britannique portant sur 812 354 grossesses entre 2000 et 2019 a montré que 59 % des femmes avaient reçu des prescriptions pour au moins deux médicaments différents, tandis que 28 % en avaient pris au moins quatre (150). De même, une étude américaine impliquant 9 546 grossesses a indiqué que 30,5 % des femmes avaient consommé au moins cinq médicaments différents pendant leur grossesse (138).

Lorsque ces données étaient disponibles, on observe dans l'ensemble une augmentation de la consommation de médicaments pendant la grossesse au fil des années, indépendamment du pays d'origine (140,141,145). De plus, si les données relatives à l'utilisation de médicaments en vente libre sont également prises en compte, plus de 90 % des femmes ont été exposées à au moins un médicament pendant leur grossesse aux États-Unis (151).

2.2.1.2 Consommation médicamenteuse au cours de la grossesse en France

La consommation de médicaments en France est l'une des plus élevées à l'échelle mondiale (136). Une étude pionnière menée dans le Sud-Ouest de la France en 1996 sur une cohorte de 1000 femmes enceintes (152) a révélé que 99 % d'entre elles ont reçu au moins une prescription de médicaments pendant leur grossesse, avec une moyenne de 13,6 médicaments par femme. Des études ultérieures menées au niveau départemental en France ont confirmé ces résultats, sans diminution au fil du temps (Haute-Garonne : (153–155); Haute-Vienne : (156); Loire : (157)).

Plusieurs études nationales se sont appuyées sur l'Echantillon Généraliste des Bénéficiaires (EGB), qui représente 1/97^{ème} de la population couverte par la caisse nationale de l'assurance maladie (CNAM).

Ces études ont examiné des périodes s'étalant sur quelques années, à savoir 2010-2013, 2011-2014 et 2015-2016 et ont porté sur des cohortes comprenant respectivement 36 065, 28 941 et 18 279 grossesses (158–160). Il a été montré que près de 90 % des grossesses ont été exposées à au moins un médicament prescrit pendant la grossesse (158,160), avec une moyenne aux alentours de 8 médicaments par grossesse (158–160). Récemment, une étude basée sur le SNDS, portant sur la période 2015-2016 et regroupant 1 844 447 grossesses, a révélé que parmi la population étudiée, 1 682 156 grossesses (91,2 %) ont été exposées à au moins un médicament remboursé, avec une médiane de 6 médicaments différents (161).

2.2.1.3 Consommation de médicaments considérés comme dangereux au cours de la grossesse

Il est préoccupant de constater que parmi les médicaments approuvés aux États-Unis entre 2000 et 2010, 70 % ne disposent d'aucune donnée clinique sur la grossesse au moment de leur autorisation de mise sur le marché (AMM) et dans 98 % des cas, les données publiées sont insuffisantes pour évaluer le risque tératogène chez l'être humain (162). Les études menées dans différents pays révèlent des taux variables d'exposition à des médicaments potentiellement dangereux pendant la grossesse. Par exemple, une étude britannique réalisée en 2006 (163) a montré qu'une femme sur 164 se voyait prescrire un médicament classé dans la catégorie de grossesse autrefois désignée "X" par la Food and Drug Administration (FDA), indiquant un médicament contre-indiqué (164). Une étude canadienne a

montré qu'entre 1998 et 2002, 6,3 % des grossesses ont reçu au moins une prescription pour un médicament connu pour présenter un risque pour le fœtus (catégorie X) (148). Une étude américaine menée à la fin des années 90, a estimé qu'environ 4 % des femmes en âge de procréer ont reçu une prescription de médicaments potentiellement tératogènes (165). De plus, environ la moitié de ces femmes ne reçoivent pas de conseils sur les risques tératogènes et la contraception (166).

Par ailleurs, une autre étude américaine au début des années 2000 (167) portant exclusivement sur la période critique du premier trimestre, a identifié 54 médicaments différents utilisés par les femmes pendant cette période. Parmi ces médicaments, seuls 2 disposaient de données suffisamment solides concernant leur potentiel tératogène (167). Cependant, une diminution des grossesses non planifiées (168) pourraient permettre de diminuer le nombre de grossesses exposées au premier trimestre à des médicaments dont la sécurité pour le fœtus est incertaine.

Les taux d'utilisation de médicaments contre-indiqués pendant la grossesse varient également selon les études, allant de 0,9 % au Danemark (période 1991-1996) à 4,6 % aux États-Unis (période 1996-2000). De même, l'utilisation de médicaments présentant un risque avéré pour le fœtus (anciennement catégorie D de la FDA) présente également une variation importante, allant de 2,0 % en Italie (2004) (136) à 59,3 % en France (selon une étude menée sur 1000 femmes entre 1995 et 2001) (152). En effet, en ce qui concerne l'utilisation de médicaments présentant des risques avérés pour le fœtus pendant la grossesse, la première étude publiée en 2000 (152) a révélé que parmi les 1000 femmes de cette cohorte, 1,6 % ont reçu un ou plusieurs médicaments qui étaient contre-indiqués durant la grossesse (ancienne catégorie X de la FDA) et 59 % un médicament présentant un risque établi pour le fœtus (ancienne catégorie D de la FDA) (169). Cela concernait des benzodiazépines (51 femmes), des doses élevées d'aspirine ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) au cours du troisième trimestre (27 femmes), des dérivés de l'ergot (8 femmes), du phénobarbital (7 femmes), des tétracyclines (7 femmes), des aminoglycosides (4 femmes), de la quinine pour la prise en charge de crampes (3 femmes), des sels de bromure (3 femmes), de la buprénorphine à fortes doses (3 femmes) et des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) au cours du deuxième et du troisième trimestre (2 femmes).

De plus, 79 % des femmes ont été exposées à des médicaments pour lesquels aucune information préclinique ou clinique sur leur sécurité pendant la grossesse n'était disponible (152). Une étude régionale menée sur la période 2014-2017 a rapporté que sur les 397 femmes incluses, 72 % d'entre elles avaient utilisé au moins un médicament à haut risque pour le fœtus et 48 % avaient utilisé au moins un médicament contre-indiqué, sans plus de détail sur les types de médicaments concernés (156). Selon une étude basée sur le SNDS pour les années 2015-2016 et portant sur 1 844 447

grossesses, les taux de prescription de médicaments potentiellement nocifs pendant la grossesse varient en fonction du système de classification des risques utilisé. Selon le système de classification des risques australien, le taux obtenu était de 3,9 %, alors que selon le système suédois, le taux obtenu était de 2,2 %. Lorsque les médicaments spécifiquement contre-indiqués pendant la grossesse en France ont été pris en compte, ces taux augmentaient à 9,2 % selon le système australien et à 6,9% selon le système suédois. En restreignant l'étude aux naissances vivantes, les taux de prévalence diminuaient légèrement, soit 1,8 % pour le système suédois et 3,8 % pour le système australien (161).

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et les bloqueurs du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) tels que les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) et les sartans sont considérés comme des exemples typiques de médicaments fœtotoxiques dont la consommation est dangereuse au cours de la grossesse. Les AINS sont contre-indiqués à partir du 6^{ème} mois de grossesse, notamment en raison du risque de fermeture prématurée du canal artériel et d'oligoamnios secondaire à l'insuffisance rénale fœtale. Deux études ont montré qu'en 1996-1997, 4,6 % des grossesses ont été exposées à des AINS après le 6^{ème} mois (157), contre 3,6 % en 2007 (153). Plus récemment, l'étude menée sur le SNDS en 2015-2016, 13,9 % des grossesses ont été exposées à des AINS quel que soit le moment au cours de la grossesse (161). Par rapport à la voie topique, la voie systémique était majoritaire quel que soit le moment de la grossesse (respectivement 2,6 % vs 12,2 %). Toutefois en restreignant à la période couvrant le dernier trimestre de grossesse, 1,3 % des grossesses ont été exposées après le 6^{ème} mois de grossesse, la voie topique et la voie systémique étant à peu près équivalentes (respectivement 0,62 % vs 0,74 %) (161). En comparaison, une étude suédoise menée sur des données de 2007 a rapporté des taux d'exposition plus faibles aux AINS (entre 0,16 % et 1,2 % selon le trimestre d'exposition) (146).

Concernant les bloqueurs du SRAA, ils sont responsables de retards de croissance intra-utérine (RCIU), de prématurité, de persistance du canal artériel, d'hypotension néonatale sévère, ainsi que de troubles rénaux fœtaux et néonataux parfois graves et sont également contre-indiqués pendant la grossesse (170). Selon l'étude menée sur le SNDS en 2015-2016, 0,10 % des grossesses ont été exposées à des IEC au cours de la grossesse et 0,09 % ont été exposées à des sartans (161). À titre de comparaison, l'étude suédoise mentionnée ci-dessus a trouvé des taux encore plus faibles (entre 0,04 % et 0,003 % selon le trimestre d'exposition) (146).

D'autres médicaments sont considérés comme dangereux, voire contre-indiqués pour certains en raison du risque de troubles du neuro-développement (TND) qu'ils induisent. C'est le cas de certains antiépileptiques tels que le valproate et le topiramate, qui sont tous contre-indiqués pendant la grossesse. Les données disponibles montrent que des grossesses sont exposées notamment en début

de grossesse mais représentent de faibles effectifs. Selon l'étude menée sur le SNDS en 2015-2016, 0,04 % des grossesses ont été exposées à du valproate au cours de la grossesse, 0,03 % à la carbamazépine, 0,005 % au phénobarbital, 0,001 % à la primidone et 0,03 % au topiramate (161). La différence dans les fréquences d'exposition au valproate pourrait s'expliquer notamment par l'évolution des pratiques de prescription du valproate chez la fille, la femme en âge de procréer et la femme enceinte suite à la restriction de l'utilisation du valproate et de ses dérivés chez ces populations en raison du risque malformatif et de troubles du développement chez les enfants exposés in utero au valproate effectuée par le PRAC en octobre 2014 (171).

Les rétinoïdes, une classe de médicaments utilisée pour traiter diverses affections dermatologiques, sont également contre-indiqués pendant la grossesse en raison de leur potentiel tératogène (171,172). Selon l'étude menée sur le SNDS en 2015-2016, 0,17 % des grossesses ont été exposées à des rétinoïdes quel que soit le moment au cours de la grossesse et 0,14 % ont été exposées lors de la période la plus critique en termes de risques pour le fœtus (161). Dans la majorité des cas, l'exposition concernait une exposition par voie topique (0,16 %) ; la voie systémique restant largement minoritaire (0,01 %) (161).

2.2.2 Prise en charge médicamenteuse de pathologies chroniques au cours de la grossesse

La prise en charge de pathologies chroniques préexistantes au cours de la grossesse représente un défi majeur, notamment en raison de la multitude de variables à considérer lors de la prescription (telles que le terme de la grossesse, la durée et la dose administrée, la présence de polymorphisme génétique, les paramètres pharmacocinétiques, etc) (173,174). Pour chacun de ces paramètres, la prise en charge thérapeutique peut comporter des risques pour la mère, pour le fœtus ou pour les deux, rendant complexe la sélection du médicament adéquat, à la dose appropriée et au moment opportun pour chaque patiente. Il est également essentiel de considérer attentivement les conséquences possibles de l'absence de traitement et de l'aggravation potentielle de la maladie sur l'issue de grossesse (175). En particulier, l'asthme, le diabète, les maladies cardiovasculaires, rénales et thyroïdiennes peuvent avoir des effets délétères sur le fœtus et/ou le déroulement de la grossesse. Aussi, ces pathologies peuvent accroître le risque de retard de croissance in utero (RCIU), de prématurité, de diabète gestationnel, d'hypertension gravidique, voire de pré-éclampsie (176). Une étude multinationale menée en Europe, en Amériques du Nord et du Sud, ainsi qu'en Australie a montré que 17 % des femmes enceintes ont signalé prendre un traitement pour une maladie chronique (n = 9459) (137). Les principales indications retrouvées étaient les allergies (8,8 %), l'asthme (5,2 %), l'hypothyroïdie (4,1 %) et la dépression (3,7 %) (137).

2.2.2.1 Traitements immunomodulateurs et immunosuppresseurs

Les maladies inflammatoires affectent 5 à 7 % de la population dans les pays occidentaux et touchent principalement les femmes, y compris les femmes en âge de procréer (177–179). Bien que les maladies inflammatoires telles que les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) et les affections rhumatismales (la polyarthrite rhumatoïde, la spondylarthrite ankylosante et le psoriasis) ne constituent pas intrinsèquement un risque direct pour la grossesse, leur activité ou leurs poussées peuvent contribuer à des complications, telles qu'une augmentation d'évènements thrombo-emboliques veineux maternels, de césariennes non programmées, de fausses-couches, de la prématurité et de nouveau-nés de faible poids pour l'âge gestationnel (180–182). De ce fait, il est recommandé de poursuivre le traitement d'entretien de ces maladies inflammatoires et auto-immunes tout au long de la grossesse (183–185). Les traitements par anti-TNF α occupent actuellement une place centrale dans la prise en charge de ces pathologies.

Plusieurs études ont examiné les prévalences d'exposition in utero à ces médicaments et rapportent des taux variables selon les pays et les études concernées. Parmi elles, une étude américaine, basée sur des données de remboursements de 2011 à 2015, a identifié 2 989 enfants nés de mères atteintes de polyarthrite rhumatoïde. Parmi eux, 12,7 % (380 enfants) ont été exposés in utero à un anti-TNF α (186). Par ailleurs, une étude multicentrique européenne (TEDDY) a suivi 841 enfants dont les mères étaient atteintes de MICI pendant leur grossesse. Cette étude a révélé un taux d'exposition in utero plus élevé, avec 46 % de ces enfants (soit 388) ayant été exposés à un anti-TNF α . La répartition de cette exposition était de 57,4 % pour l'infliximab, 42,3 % pour l'adalimumab et 0,3 % pour le certolizumab pegol. De plus, 25 % de ces enfants (soit 99) ont également été exposés aux thiopurines (179).

En France, deux études basées sur les données du SNDS ont porté sur des femmes atteintes de MICI et ayant débuté leur grossesse entre 2010 et 2018 (n = 26 561) (187) ou entre 2011 et 2014 (n = 11 275) (182). Ces deux études ont rapporté des taux similaires avec 12,8 % des grossesses exposées à une monothérapie par anti-TNF α (182,187), en grande majorité à l'infliximab ou à l'adalimumab (182). De plus, l'une de ces études a montré que 12,8 % des grossesses ont été exposées à une monothérapie par thiopurines, 3,1 % aux deux, tandis que 71,4 % n'ont pas été exposées à ces traitements (187). En dehors des anti-TNF alpha TNF α et des thiopurines, les données relatives à l'utilisation d'autres immunomodulateurs au cours de la grossesse sont limitées (183–185).

2.2.2.2 Médicaments psychotropes

Il est considéré qu'environ 10 à 20 % des femmes en âge de procréer et des femmes enceintes sont confrontées à des problèmes de santé mentale, principalement une dépression (21,158,188). Il est

ainsi fréquent que ces femmes aient un traitement psychotrope (antidépresseurs, anxiolytiques/sédatifs-hypnotiques, antipsychotiques, lithium et stimulants) avant le début d'une grossesse. Les enjeux liés au maintien du traitement au cours de la grossesse sont multiples (189). D'un côté, une prise en charge adéquate de la santé mentale de ces femmes pourrait réduire les risques de rechute maternelle, de soins obstétricaux inadéquats et de complications pendant la grossesse (190). Il a par exemple été rapporté que la survenue de la dépression pendant la grossesse peut compromettre la participation d'une femme aux soins prénataux, augmenter sa probabilité de consommer du tabac et de l'alcool pendant la grossesse et influencer la croissance fœtale ainsi que le comportement du nourrisson (190). D'un autre côté, la perception du risque lié à l'utilisation de médicaments psychotropes pendant la grossesse peut conduire à une non-adhérence et à l'abandon de ces traitements (189,191).

Cependant, les habitudes de prescription de médicaments psychotropes avant et pendant la grossesse ont évolué au cours des dernières années. Une étude canadienne portant sur 224 762 grossesses a révélé qu'entre 2001 et 2013, l'utilisation de médicaments psychotropes a augmenté de manière significative, passant de 11,1 % à 16,2 % dans les 3 à 12 mois avant la grossesse, de 6,4 % à 10,5 % dans les 3 mois précédant la grossesse et de 3,3 % à 6,0 % pendant la grossesse (192). Dans cette étude, parmi les 13 579 femmes ayant reçu au moins un agent psychotrope au cours des 3 mois précédant la grossesse, 38,5 % ont arrêté leur traitement avant la grossesse, tandis que seulement 10,3 % ont continué à l'utiliser tout au long de leur grossesse (192). De manière similaire, une autre étude menée sur une base de données néerlandaise (IADB.nl) couvrant la période 2000-2019 et incluant 59 171 grossesses, a observé une augmentation du taux d'exposition à des psychotropes (de 11,8 % à 13,7 %), à un antipsychotique (de 0,49 % à 0,98 %) et à un antidépresseur (de 4,5 % à 6,0 %) à n'importe quel moment avant et/ou pendant la grossesse (193).

En France, des chiffres similaires ont été retrouvés avec respectivement 9,7 % (n = 2750) et 5,8 % (n = 6505) des grossesses exposées à un psychotrope (classe ATC N05 i.e. anxiolytiques, hypnotiques/sédatifs, antipsychotiques) dans les 3 mois précédant la grossesse et au cours de la grossesse (159). Une autre étude française a montré que 1,7 % (n = 318) des grossesses avaient été exposées à un antidépresseur (classes ATC N06A et N06C) (160).

2.2.2.3 Médicaments antiépileptiques

Trois à huit grossesses sur mille concernent des femmes épileptiques (194). En raison du risque de rechute de crises épileptiques, l'arrêt du traitement est souvent déconseillé et certaines femmes nécessitent la prise de plusieurs antiépileptiques (polythérapie) pour obtenir un contrôle optimal des crises (195). Étant donné que certains antiépileptiques sont plus efficaces que d'autres pour traiter un

type d'épilepsie spécifique et compte tenu des risques pour la mère et le fœtus en cas de contrôle insuffisant de la maladie, il n'est pas toujours possible de prescrire aux femmes enceintes le médicament offrant le profil de sécurité le plus favorable en termes de tératogénicité et de fœtotoxicité (195). De plus, certains antiépileptiques possèdent une indication ou sont prescrits hors AMM, afin de traiter des pathologies telles que des douleurs neuropathiques, des troubles bipolaires, ou encore des migraines et des troubles anxieux généralisés (196).

Il existe ainsi des disparités entre les pays en termes de pratiques et de schémas de prescription, ce qui semble suggérer une utilisation, une compréhension ou une interprétation différente des données scientifiques disponibles. Une étude européenne, basée sur des données provenant de plusieurs pays européens (Danemark, Norvège, Pays-Bas, Italie et Royaume-Uni) entre 2004 et 2010, a analysé 1 248 713 grossesses ayant abouti à une naissance vivante (197). Au sein de cette cohorte, la prévalence de la prescription d'antiépileptiques pendant la grossesse était de 51 pour 10 000 grossesses. Cependant, des variations ont été observées entre les pays, avec un taux plus bas aux Pays-Bas (43 pour 10 000) et un taux plus élevé au Pays de Galles (60 pour 10 000). Une étude internationale, qui a examiné des données provenant de cinq pays nordiques (Danemark, Norvège, Finlande, Suède et Islande) ainsi qu'en Australie et aux États-Unis entre 2006 et 2016, a analysé près de cinq millions de grossesses (198). Dans cette étude, la fréquence de l'utilisation d'antiépileptiques était bien plus importante avec un taux à 15,3 pour 1000 grossesses, montrant des variations allant de 6,4 en Suède à 34,5 pour 1000 grossesses aux États-Unis. La lamotrigine était l'antiépileptique le plus fréquemment prescrit dans certains pays tels que le Danemark, la Norvège et le Royaume-Uni. En revanche, la carbamazépine, le valproate et le phénobarbital étaient plus couramment utilisés dans les bases de données italiennes, néerlandaises et australiennes, tandis que le clonazépam était prédominant aux États-Unis (197,198). Dans tous les pays de l'étude européenne, la prescription d'antiépileptiques a diminué pendant la grossesse, atteignant son niveau le plus bas au cours du troisième trimestre, pour ensuite revenir aux niveaux d'avant la grossesse 6 mois après l'accouchement (197). Parmi les femmes enceintes traitées par antiépileptiques, 31 % n'avaient eu qu'une seule prescription dans les 3 mois avant la grossesse. La majorité ont été exposées au premier trimestre (59 %), mais près de 80 % ont arrêté l'antiépileptique ou ont reçu un autre antiépileptique en relais pendant la grossesse (198).

Par ailleurs, entre 2006 et 2012, l'utilisation d'antiépileptiques a augmenté dans tous les pays, avec une augmentation allant de 22 % en Australie à 104 % en Suède. Cette tendance s'est maintenue ou stabilisée dans les pays pour lesquels des données plus récentes étaient disponibles (198). Cependant, l'utilisation du valproate pendant la grossesse a diminué de 2006 à 2016 dans les pays nordiques et aux États-Unis (198).

En France, une étude cohorte menée sur le SNDS entre 2007 et 2014 incluant 7 559 701 grossesses (199) a montré que la prévalence d'exposition à des antiépileptiques était de 6,3 pour 1000 grossesses ayant abouti à une naissance vivante, ce qui se rapproche des données observées dans l'étude européenne de Charlton et al (197). Parmi les antiépileptiques, les plus fréquemment utilisés, on retrouvait le clonazépam (1,5 pour 1000 grossesses), le valproate (1,1 pour 1000 grossesses), la carbamazépine (0,6 pour 1000 grossesses), la lamotrigine (1,9 pour 1000 grossesses) et la prégabaline (1,0 pour 1000 grossesses). Après le premier trimestre de grossesse, l'utilisation de valproate, de carbamazépine, de clonazépam et de prégabaline diminuait, tandis que l'utilisation de lamotrigine est restée stable tout au long de la grossesse. Au cours de la période d'étude, une diminution du nombre de grossesses exposées aux antiépileptiques plus anciens (- 69,4 %) a été observée, probablement due à une baisse des prescriptions de valproate et de clonazépam. Cette baisse s'est accompagnée d'une augmentation concomitante du nombre de grossesses exposées aux antiépileptiques plus récents, tels que le lévétiracétam, la prégabaline et la lamotrigine (199).

2.2.2.4 Médicaments anti-asthmatiques

Avec près de 10 % des femmes enceintes touchées dans les pays développés, l'asthme est l'une des pathologies chroniques les plus fréquentes pendant la grossesse (200,201). La prise en charge thérapeutique repose sur des agonistes β 2-mimétiques à courte durée d'action pour soulager les symptômes aigus lorsque l'asthme est relativement bien contrôlé et avec une approche progressive en cas de perte de contrôle de l'asthme, en ajoutant des glucocorticoïdes inhalés et d'autres médicaments pour prévenir et réduire l'inflammation des voies respiratoires (202). Pendant la grossesse, l'asthme connaît une détérioration pour un tiers des femmes, il s'améliore pour un autre tiers d'entre elles et il reste stable chez le dernier tiers (203). Un contrôle insuffisant de l'asthme pendant la grossesse est associé à une augmentation du risque d'hypertension gravidique, de pré-éclampsie et d'hémorragie post-partum, mais également à un risque accru de prématurité et de faible poids de naissance (204). Aussi, les recommandations actuelles préconisent la poursuite du traitement antiasthmatique pendant la grossesse (202).

Une étude européenne menée sur des bases de données provenant du Danemark, de Norvège, des Pays-Bas, d'Italie et du Royaume-Uni entre 2004 et 2010 incluant 1 165 435 grossesses (205) a montré que le taux de prescription de médicaments antiasthmatiques pendant la grossesse était le plus élevé au Royaume-Uni (9,4 %) et le plus bas en Norvège (3,7 %). Un taux du même ordre de grandeur (8,6 %) a été également observé dans une autre étude menée au Pays de Galles entre 2000 et 2010, portant sur 105 573 grossesses (206). Dans l'étude galloise, une grande majorité des femmes (92,4 %) a été exposée à des agonistes β 2-mimétiques à courte durée d'action (206). Parmi elles, 45,4 % ont reçu

exclusivement des agonistes β 2-mimétiques à courte durée d'action, tandis que 42,6 % ont été exposées à des glucocorticoïdes inhalés. Les agonistes β 2-mimétiques à longue durée d'action ont été observés dans 5,1 % des cas et les antagonistes des leucotriènes dans 1,0 % des cas. En outre, des glucocorticoïdes oraux ont été administrés dans 5,7 % des cas (206). Par ailleurs, les taux de prescription les plus élevés ont été retrouvés au cours du deuxième trimestre de grossesse (205). À l'exception du Royaume-Uni, tous les pays participants à l'étude européenne ont signalé une diminution du taux de prescription d'agonistes β 2-mimétiques à longue durée d'action pendant la grossesse. Les habitudes de prescription étaient sensiblement similaires tout au long des 7 ans de la période d'étude (205).

En France, une étude basée sur les données d'EFEMERIS, collectées entre juillet 2004 et décembre 2012 et incluant 69 205 femmes (207), a montré que 4,3 % d'entre elles (soit 2 977 femmes) ont reçu en moyenne 2,4 médicaments antiasthmatiques différents, avec une tendance à la hausse au fil de la période étudiée. Parmi les femmes exposées, environ les deux tiers ont reçu au moins une prescription d'agonistes β 2-mimétiques à courte durée d'action et un nombre similaire a également reçu au moins un glucocorticoïde inhalé. De plus, 42 % ont été traitées avec une combinaison fixe d'un glucocorticoïde inhalé et d'un agoniste β 2-mimétiques à longue durée d'action, tandis que pour 8 %, seul un agoniste β 2-mimétiques à longue durée d'action a été prescrit (207).

2.2.2.5 Médicaments antidiabétiques

Il est estimé qu'environ 2 % des femmes en âge de procréer sont diabétiques avec des disparités importantes selon les régions du monde (21). Le diabète gestationnel quant à lui est l'une des complications les plus courantes de la grossesse, avec plus de 15 % des grossesses concernées au niveau mondial (208,209). Le contrôle du diabète pendant la grossesse est essentiel afin de réduire le risque d'anomalies congénitales majeures, la macrosomie fœtale, l'hypoglycémie néonatale, ainsi que la pré-éclampsie et l'éclampsie (210). Historiquement, l'insuline était le seul médicament antidiabétique recommandé pour les femmes présentant un diabète antérieur à la grossesse ou un diabète gestationnel. Cependant depuis quelques années, d'autres médicaments antidiabétiques trouvent leur place au cours de la grossesse, notamment la metformine (211).

Une étude internationale, menée à partir de bases de données provenant de sept pays différents - Danemark (2006-2016), Finlande (2006-2016), Islande (2006-2012), Norvège (2006-2015), Suède (2006-2015), Australie (Nouvelle-Galles du Sud, 2006-2012) et États-Unis (2006-2015), a rassemblé un total de 5 729 231 grossesses (212). Au sein de cette cohorte, le taux global d'utilisation de médicaments antidiabétiques pendant la grossesse s'élevait à 2,6 %, présentant des variations marquées entre les différents pays, avec des taux inférieurs à 2 % au Danemark, en Norvège et en

Suède et atteignant 5 % en Australie et aux États-Unis, possiblement en lien avec une prévalence plus importante de l'obésité. Une étude suisse réalisée sur données de remboursements entre 2012 et 2019 incluant 104 098 grossesses ayant abouti à une naissance vivante a rapporté quant à elle une prévalence d'utilisation de médicaments antidiabétiques de 3,1 %, avec une augmentation entre 2012 et 2019 (213). L'insuline est l'antidiabétique qui a été le plus fréquemment retrouvé, que cela soit pour traiter un diabète antérieur à la grossesse ou un diabète gestationnel (212,213), tandis que la metformine est le médicament antidiabétique oral le plus fréquemment prescrit, avec une augmentation progressive au fil du temps (212). Dans l'étude suisse, sur la période 2017-2019, moins de 10 % des grossesses traitées pour un diabète antérieur à la grossesse ont poursuivi la metformine plutôt que de passer à l'insuline. Quant au diabète gestationnel, la metformine a été prescrite dans moins de 2 % des cas pendant cette même période. De manière générale, les femmes qui étaient traitées avant la grossesse avec des analogues du GLP-1 ou des inhibiteurs de SGLT2 ont interrompu ces traitements pendant la grossesse ou ont été passées sous insuline (213). Aux États-Unis, contrairement aux autres pays, le glibenclamide était le traitement privilégié lors de l'instauration du traitement pour le diabète gestationnel (212).

En France, l'étude portant que l'EBG sur la période 2015-2016 a retrouvé un taux du même ordre de grandeur avec 2,7 % des femmes de la cohorte exposées à des médicaments antidiabétiques (classe ATC A10) pendant leur grossesse (160). Cependant, il convient de noter que l'objectif de l'étude était global et ne se concentrait pas spécifiquement sur la consommation de médicaments antidiabétiques, ce qui limite la disponibilité de données plus précises concernant le type de médicaments antidiabétiques utilisés.

2.2.3 Prise en charge médicamenteuse de pathologies intercurrentes au cours de la grossesse

La survenue d'une pathologie aiguë au cours de la grossesse est fréquente et peut nécessiter un traitement médicamenteux. Une étude multinationale menée en Europe, en Amériques du Nord et du Sud, ainsi qu'en Australie a montré que près de 70 % des femmes ont déclaré avoir été traitées pour une maladie aiguë au cours de leur grossesse (n = 9 459) (137). Les indications retrouvées concernaient les nausées (72,9 %), les douleurs (68,5 %), les maux de tête (55,1 %), les infections des voies urinaires (15,9 %) et les brûlures d'estomac (15,4 %) (137). En France, deux études menées sur l'EGB sur la période 2011-2014 (n = 28 941) (159) et sur la période 2010-2013 (n = 36 065) (158), ont mis en évidence que les classes thérapeutiques les plus remboursées pour des pathologies intercurrentes ou aiguës pendant la grossesse étaient les analgésiques (71 % des grossesses exposées) (158,159), les médicaments pour traiter les troubles gastro-intestinaux (60 % des grossesses exposées) (158,159), les

antibiotiques à usage systémique (50,9 %) (159) et les médicaments liés à des problèmes d'acidité (43,6 %) (159).

2.2.3.1 Médicaments antalgiques

La grossesse est souvent accompagnée de douleurs, qui peuvent résulter à la fois des modifications physiologiques liées à la gestation et de causes non obstétricales aiguës. En cas de douleurs liées à des affections chroniques préexistantes, certaines femmes enceintes peuvent être amenées à prendre régulièrement des antalgiques. Selon les recommandations cliniques, il est d'abord préconisé d'opter pour des approches non pharmacologiques (214). Si celles-ci se révèlent insuffisantes, le paracétamol est généralement recommandé comme antalgique de choix tout au long de la grossesse (214). En cas de douleurs plus sévères, les opioïdes peuvent être envisagés. Cependant au-delà de la 30^{ème} semaine de grossesse, les opioïdes sont à utiliser avec précaution en raison du risque de dépression respiratoire chez le nouveau-né si ces médicaments sont pris rapprochés de l'accouchement (214).

De nombreuses femmes enceintes choisissent de ne pas prendre de traitement antalgique par crainte de nuire au développement du fœtus (215). Cependant, une prise en charge inadéquate de la douleur est un facteur de risque établi dans le développement de douleurs chroniques, pouvant entraîner chez la mère du stress, des troubles du sommeil, de la dépression et de l'hypertension, avec des conséquences potentiellement néfastes pour le fœtus en développement et le bon déroulement de la grossesse (216). Certaines études ont avancé des hypothèses controversées concernant des effets potentiellement nocifs du paracétamol chez les femmes enceintes, en évoquant notamment une constriction du canal artériel, des troubles du neurodéveloppement et de l'asthme, qui nécessitent des recherches supplémentaires pour être confirmés (217–219). Par ailleurs, de plus en plus de femmes en âge de procréer sont exposées, voire dépendantes, aux opioïdes (220). Cependant, jusqu'à présent, ces situations sont principalement observées Outre-Atlantique où environ 2 % des femmes enceintes bénéficiant de l'aide médicale (Medicaid) ont utilisé des opioïdes au cours de leur grossesse (221) et où l'utilisation d'opioïde a quadruplé en l'espace d'une décennie (220).

A ce jour, il existe peu d'études spécifiquement axées sur les habitudes d'utilisation d'antalgiques pendant la grossesse. Les données disponibles proviennent principalement d'études qui ont abordé de manière transversale la consommation de médicaments pendant la grossesse ou d'études d'association (137,158,160,222–225). La fréquence globale de l'utilisation d'antalgiques tend à diminuer pendant la grossesse par rapport à l'utilisation pré-grossesse (226). Cependant, ces différents résultats mettent en évidence que les antalgiques figurent parmi les médicaments les plus fréquemment prescrits et utilisés pendant la grossesse, voire même parmi les plus couramment utilisés, notamment en France.

Le paracétamol, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et l'aspirine sont accessibles en vente libre, ce qui explique leur utilisation fréquente pendant la grossesse. L'étude multinationale menée au début des années 2010 à travers l'Europe, les Amériques du Nord et du Sud, ainsi qu'en Australie (n = 9459) a fourni des informations importantes sur l'utilisation des analgésiques pendant la grossesse (137). Selon les résultats, plus de la moitié des femmes, soit 53,5 %, ont déclaré avoir pris au moins un antalgique en accès libre pendant leur grossesse. Parmi ces médicaments, le paracétamol était le plus fréquemment utilisé (51,7 %) tandis que les AINS ont été utilisés par 2,2 % des femmes (137). Deux études nordiques basées sur les registres norvégiens entre 1999 et 2009 (n = 112 973) (223) et sur les registres danois entre 1996 et 2002 (n = 64 322) (224), ont retrouvé des proportions similaires avec respectivement 51,1 % (223) et 56,3 % (224) des enfants exposés in utero au paracétamol. Concernant la récurrence de la consommation de paracétamol pendant la grossesse, 27 % ont été exposés pendant un seul trimestre, 16 % pendant deux trimestres et 3,3 % pendant les trois trimestres (223). Une étude suisse basée sur données de remboursement entre 2014 et 2018, avec une population de 369 371 grossesses, a retrouvé quant à elle un taux plus faible avec 34,5 % des grossesses exposées à des analgésiques (222). Parmi eux, le paracétamol était le plus fréquemment utilisé (30,3 %), suivi des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) (8,6 %) et des opioïdes (2,6 %). En ce qui concerne les expositions après le 6^{ème} mois de grossesse, 1,3 % des grossesses ont été exposées à des AINS et 1,3 % ont été exposées à des opioïdes (222).

En France, comme mentionné précédemment dans l'introduction de la partie 2.2.1.2, la consommation d'antalgiques pendant la grossesse est la plus élevée parmi tous les médicaments, atteignant 60 à 70 % des grossesses exposées, avec une prédominance marquée du paracétamol (158–160). Ces chiffres sont toutefois en accord avec les recommandations cliniques en vigueur (227).

2.2.3.2 Antibiotiques

Au cours de la grossesse, en raison d'une baisse de l'immunité, les femmes ont une plus grande susceptibilité à développer certaines infections ou à être exposées à un risque accru de complications liées à une infection, notamment au 3^{ème} trimestre (228). Parmi les infections les plus fréquentes pendant la grossesse, on compte les infections des voies urinaires, la candidose vulvovaginale et les infections des voies respiratoires, qui représentent environ 75 % de toutes les infections maternelles pendant cette période (228). Il est essentiel de traiter de manière adéquate par antibiotique ces infections pour prévenir toute complication potentielle, que ce soit pour la mère, le fœtus ou le nourrisson. Les recommandations cliniques actuelles préconisent d'utiliser en première intention l'amoxicilline pour la prise en charge d'infection urinaire non compliquée chez la femme enceinte (229). Le pivmécillinam et la fosfomycine représentent un second et un troisième choix pour ce type

d'infections (229). Pour d'autres types d'infections, tant que l'antibiotique reste adapté, les bêta-lactamines, en particulier les pénicillines et les céphalosporines, sont à privilégier chez les femmes enceintes ; les macrolides représentant également une option possible (230).

Le taux d'utilisation le plus élevé d'antibiotiques a été relevé dans une étude norvégienne couvrant la période de 2005 à 2015 et ayant inclus 638 532 grossesses (145). Cette étude a rapporté que 43,0 % des grossesses ont été exposées à un antibiotique à usage systémique (classe ATC J01) et 36,0 % des grossesses de la cohorte ont été exposées à des pénicillines. Le taux rapporté par cette étude norvégienne est plus important que ceux observés dans d'autres études.

En effet, plusieurs autres études européennes ont rapporté des taux du même ordre de grandeur, bien que présentant des variations selon les pays (222,231–235). Aussi, on retrouve 37,0 % des grossesses exposées à des antibiotiques en 2000 et 28,4 % en 2010 pour une étude danoise (n = 987 973) (231), 26,3 % pour une étude suisse sur des données de 2014 à 2018, (n = 369 371) (222), 24,8 % pour une étude italienne sur des données de 2011 (n = 9 196) (232), 21,9 % pour une étude suédoise sur des données de 2006 à 2018 (n = 1 347 018) (233), 20,8 % pour une étude néerlandaise sur des données de 1994 à 2009 (n = 18 873) (234) et 19,7 % pour une étude allemande sur des données de 2000 et 2001 (n = 41 293) (235). Ces expositions étaient plus fréquentes au cours des deuxième et troisième trimestres (232). L'amoxicilline était l'antibiotique le plus fréquemment prescrit (222,232,234). De manière plus précise, l'étude italienne a rapporté que parmi les antibiotiques prescrits, l'amoxicilline avec ou sans un inhibiteur de bêta-lactamases était le plus fréquemment retrouvé (89,4 % des grossesses exposées), suivi par la fosfomycine (30,1 % des grossesses exposées), la spiramycine (6,6 % des grossesses exposées), l'azithromycine (4,8 % des grossesses exposées) et la céfixime (4,0 % des grossesses exposées) (232). L'étude néerlandaise a montré quant à elle qu'au cours de la grossesse, le taux de prescription des antibiotiques de la classe "autres antibiotiques", incluant la fosfomycine et la nitrofurantoïne (classe ATC J01X), a augmenté au fil des années, tandis que le taux de prescription des antibiotiques de la classe "sulfonamides/triméthoprim" (classe ATC J01E) a diminué (234). Seule l'étude allemande a estimé la quantité totale d'antibiotiques administrée, avec une moyenne de 11,6 Doses Définies Journalières (*Defined Daily Dose (DDD)* en anglais) pour 1000 femmes enceintes par jour (235).

En France, une étude menée sur le SNDS entre 2010 et 2019 a rapporté que sur les 7 571 035 grossesses de la cohorte, 40,0 % (soit 3 027 031) ont reçu au moins un antibiotique. Ce taux a diminué au fil des années, passant de 41,5 % en 2010 à 36,1 % en 2019 (236). Cette baisse au cours de la grossesse semble refléter ce qui a été observé en France en dehors de la grossesse (237,238). Les pénicillines, principalement représentées par l'amoxicilline, étaient la classe d'antibiotique la plus

fréquemment prescrite (29,0 % en 2010, 25,0 % en 2019). Les autres classes ou molécules retrouvées comprenaient les macrolides (9,0 % en 2010, 5,5 % en 2019), la fosfomycine (3,9 % en 2010, 8,7 % en 2019) et la nitrofurantoïne (2,1 % en 2010, 0,9 % en 2019). L'augmentation de l'utilisation de la fosfomycine est probablement directement liée à une évolution des recommandations. En effet, depuis 2015, la fosfomycine est devenue le traitement de première intention pour la prise en charge des cystites (239). Bien que l'utilisation des quinolones soit de plus en plus restreinte, en particulier en ambulatoire (240), elles ont été retrouvées dans 1,2 % des grossesses en 2010 et 0,8 % des grossesses en 2019. Il est important de noter que ces chiffres sont d'autant plus significatifs que les données disponibles dans le SNDS ne concernent que les antibiotiques pris en dehors d'un contexte hospitalier.

Les résultats de ces différentes études montrent clairement que les pratiques de prescription d'antibiotiques pendant la grossesse varient significativement d'un pays européen à l'autre. Ces variations peuvent être dues à des différences dans les lignes directrices cliniques nationales, les préférences médicales, ainsi que les facteurs socio-économiques et culturels propres à chaque pays.

2.2.3.3 Médicaments pour les troubles gastro-intestinaux

Le reflux gastro-œsophagien concerne entre 30 et 50 % des femmes enceintes et sa prévalence augmente progressivement au fil de l'avancement de la grossesse. Dans la plupart des cas, il s'agit d'une pathologie sans complications majeures, qui tend généralement à s'améliorer après l'accouchement (241,242). Le reflux gastro-œsophagien observé au cours de la grossesse peut être attribué à des modifications anatomiques se produisant au niveau de l'abdomen, entraînant une augmentation de la pression intra-abdominale, ainsi qu'à un relâchement du tonus musculaire en particulier au niveau du sphincter œsophagien, lié à l'augmentation des taux de progestérone pendant de la grossesse (241). En première intention, il est recommandé de privilégier des mesures non pharmacologiques telles que des modifications des règles hygiéno-diététiques. Cependant si ces mesures ne parviennent pas à soulager les symptômes, il est envisageable de recourir à des antiacides tels que les alginates, ainsi qu'à la prise d'inhibiteurs de la pompe à protons ou d'antihistaminiques H2 (242).

Par ailleurs, jusqu'à 85 % des femmes enceintes éprouvent des nausées et des vomissements pendant le premier trimestre de grossesse. Généralement, ces symptômes ont tendance à s'atténuer une fois le 1^{er} trimestre de grossesse achevé (243). Le Collège Américain des Gynécologues et Obstétriciens (ACOG) et le Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF) recommandent tous deux l'utilisation en première intention de doxylamine seule ou associée à de la pyridoxine et l'utilisation en seconde intention du métoclopramide (243,244).

Enfin, la constipation compte parmi les troubles gastro-intestinaux les plus fréquents pendant la grossesse, touchant près d'une femme enceinte sur deux, principalement au cours du premier et du deuxième trimestre (241). Ces symptômes sont en partie attribuable aux modifications hormonales survenant lors de la grossesse, notamment à une diminution de la motricité intestinale due à l'imprégnation d'hormones œstro-progestatives (245). De manière similaire au reflux gastro-œsophagien, il est recommandé de favoriser en première instance des modifications hygiéno-diététiques. Cependant, si les symptômes persistent, il est possible d'avoir recours à des laxatifs, en privilégiant un laxatif osmotique ou un laxatif de lest de type mucilage (245).

Une étude suisse, basée sur données de remboursement entre 2014 et 2018 (n = 369 371 grossesses) a révélé que 16,0 % des grossesses ont été exposées à des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) et 10,6 % à d'autres types d'antiacides (222). Cette étude a également rapporté que 16,4 % des grossesses ont été exposées à des médicaments anti-nauséeux, parmi lesquels le métoclopramide était le plus fréquemment utilisé, concernant 14,4 % des cas. De plus, 6,4 % des grossesses ont été exposées à des laxatifs, le macrogol étant le plus fréquemment prescrit dans 2,4 % des cas. Ces taux d'exposition sont susceptibles d'être sous-estimés en raison de l'existence de nombreux médicaments disponibles sans prescription. Cependant, une étude norvégienne basée sur des données de 2005 à 2015 (n = 638 532) a quant à elle rapporté des taux d'utilisation très faibles pour ces médicaments. Dans cette cohorte, seuls 5 % des grossesses ont été exposées à des médicaments pour les troubles gastro-intestinaux fonctionnels (classe ATC A03), 2 % à des médicaments utilisés pour traiter le reflux gastro-œsophagien (classe ATC A02B) et 1 % à des agents intestinaux anti-inflammatoires/anti-infectieux pour les antidiarrhéiques (classe ATC A07) (145).

En France, une étude réalisée en 2016 sur la population globale en utilisant les données du SNDS, a montré que 18,8 % des femmes enceintes ont été exposées aux inhibiteurs de la pompe à protons (IPP, classe ATC A02BC), 10,2 % à des médicaments pour les troubles gastro-intestinaux fonctionnels (classe ATC A03), 9,1 % à des agents intestinaux anti-inflammatoires/anti-infectieux pour les antidiarrhéiques (classe ATC A07), 6,6 % à des médicaments contre la constipation (classe ATC A06), 6,1 % à des antiémétiques et antinauséeux (classe ATC A04), 6,1 % à d'autres médicaments pour les troubles liés à l'acidité gastrique (classe ATC A02X), 2,5 % à d'autres médicaments pour les ulcères peptiques et le reflux gastro-œsophagien (classe ATC A02BX) et 1,2 % à des antiacides (classe ATC A02A) (246). Les auteurs ont montré que les femmes enceintes représentent le sous-groupe de population le plus exposé aux médicaments pour les troubles gastro-intestinaux fonctionnels, aux antiémétiques et antinauséeux (246). Une autre étude française, basée sur le SNDS, s'est spécifiquement intéressée aux données concernant les femmes enceintes entre 2010 et 2018 (187). Parmi les 6 365 471 grossesses incluses dans la cohorte, 74,0 % ont reçu au moins un médicament indiqué pour les troubles gastro-

intestinaux pendant la grossesse : 51,5 % des grossesses ont été exposées à un antispasmodique, 37,0 % à un antiacide, 31,0 % à un antinauséeux, 15,3 % à un laxatif et 10,3 % à un antidiarrhéique. Concernant spécifiquement les IPP, leur consommation pendant la grossesse a doublé, passant de 12,2 % en 2010 à 26,0 % en 2018. Cette étude a également révélé que les nausées et les vomissements étaient la principale cause d'hospitalisation pour des symptômes ou des maladies gastro-intestinales pendant la grossesse, bien qu'ils ne représentent que 1,0 % des grossesses.

2.2.4 Supplémentation vitaminique et minérale au cours de la grossesse

La supplémentation vitaminique et minérale joue un rôle essentiel tout au long de la grossesse pour assurer la santé maternelle et le développement optimal du fœtus. Lors de cette période cruciale, les besoins en nutriments augmentent considérablement et il peut être difficile d'obtenir toutes les vitamines et minéraux nécessaires uniquement à partir de l'alimentation. Dans ce contexte, les femmes enceintes peuvent être amenées à consommer des suppléments vitaminiques et minéraux spécifiquement formulés pour répondre aux besoins accrus de la mère et du fœtus. Parmi les vitamines clés, l'acide folique joue un rôle particulièrement important avant le début de la grossesse et jusqu'à la fin du premier trimestre pour prévenir les anomalies de fermeture du tube neural (247). De même, en raison de son rôle essentiel dans l'absorption du calcium et le développement osseux du fœtus, la vitamine D (cholécalférol) est recommandée à partir du septième mois de grossesse (247). Enfin, des minéraux tels que le fer sont indispensables pour prévenir l'anémie chez la femme enceinte et garantir un apport adéquat en oxygène au fœtus. Une anémie non traitée pendant la grossesse peut notamment avoir de lourdes conséquences en cas de saignements excessifs au moment de l'accouchement (247).

La présentation des données d'études réalisées à l'international est complexe en raison des différences structurelles des bases de données, notamment en ce qui concerne les modalités de remboursement des suppléments vitaminiques et minéraux, voire leur exclusion des designs d'études. Il est toutefois possible de mentionner une étude italienne réalisée sur des données de 2004, portant sur 33 343 grossesses (248). Cette étude a montré que seulement 36,0 % des grossesses ont été exposées à des suppléments à base de fer et 22,3 % à des vitamines et minéraux (248). Une autre étude s'appuyant sur les données de remboursements suisse pour la période entre 2014 et 2018 (n = 369 371) a révélé que 9,8 % des femmes enceintes ont été exposées à de l'acide folique avant la grossesse, tandis que 18,4 % ont été exposées à de l'acide folique au cours du premier trimestre de la grossesse (222). De plus, cette étude a montré que 18,5 % des grossesses ont été exposées à du fer. Parmi celles-ci, le fer a été le plus souvent reçu au deuxième trimestre (26,3 % par voie orale et 6,1 % par voie

intraveineuse), ainsi qu'au troisième trimestre (27,2 % par voie orale et 13,1 % par voie intraveineuse) (222).

En France, trois études menées sur l'EGB sur la période 2010-2011 (158), sur la période 2011-2014 (159) et sur la période 2015-2016 (160), ont montré que les médicaments antianémiques – principalement du fer éventuellement en association avec de l'acide folique – étaient retrouvés dans 72,5 % (159) et 65,7 % (158) des grossesses et représentaient donc la classe de médicaments à laquelle les femmes étaient le plus exposées au cours de leur grossesse. Les médicaments contenant uniquement du fer représentaient 49,2 % des grossesses sur la période 2015-2016 (160).

Entre 2011 et 2014, il a été observé une augmentation de l'utilisation de cholécalférol et d'acide folique, passant respectivement de 42,9 % à 53,1 % et de 28,2 % à 37,8 % (159). Cette augmentation s'est poursuivie en 2015-2016, avec 45,6 % des grossesses exposées à l'acide folique et 41,4 % au cholécalférol (160).

Ces études ont montré qu'environ une femme enceinte sur deux reçoit de l'acide folique. Sur la période pré-conceptionnelle, seule une femme sur sept en bénéficie malgré les recommandations en faveur d'un usage systémique (160,247). Par ailleurs, les taux élevés d'utilisation de préparations antianémiques pendant la grossesse suggèrent qu'elles sont employées à la fois à des fins préventives et curatives. Cependant, il est essentiel de noter que ces médicaments ne sont pas dénués de risques pour le fœtus, notamment en ce qui concerne le risque de stress oxydatif sur son développement (249). Les résultats des études ci-dessus doivent être interprétés avec prudence en raison d'une possible sous-estimation des expositions réelles, étant donné que de nombreux suppléments vitaminiques et minéraux ne sont pas pris en charge par la sécurité sociale en France.

2.2.5 Vaccination au cours de la grossesse

La vaccination joue un rôle essentiel dans la protection de la mère et du fœtus contre des maladies potentiellement graves telles que la coqueluche, la grippe et plus récemment la Covid-19. Ainsi, après une vaccination au cours de la grossesse, la mère peut transmettre des anticorps protecteurs au fœtus, ce qui lui permet de se défendre dès sa naissance, en attendant de recevoir les vaccinations appropriées au cours des premiers mois de sa vie (250). Les recommandations actuelles, tant en Amérique du Nord qu'en France (250,251), préconisent la vaccination de toutes les femmes enceintes dès le premier trimestre de la grossesse et quel que soit le stade, contre la grippe saisonnière et la Covid-19 (vaccins à ARNm), ainsi que contre la coqueluche à partir du deuxième trimestre. Les données disponibles, à la fois chez l'animal et chez l'homme, n'ont montré aucune conséquence sur le déroulement de la grossesse ni sur le développement de l'embryon ou du fœtus (250,251). D'autres

vaccins peuvent être administrés dans des situations spécifiques, notamment en cas de voyage essentiel ou lorsqu'il existe un risque important de contracter une maladie. Cela peut inclure des vaccins tels que le vaccin contre l'hépatite B ou le vaccin contre l'hépatite A. Dans tous les cas, la décision de vaccination devra être discutée avec les professionnels de santé qui suivent la femme enceinte (250,251). Par ailleurs, les vaccins vivants ou vivants atténués sont contre-indiqués pendant la grossesse en raison d'un risque potentiel d'infection du fœtus. Cela s'applique aux vaccins contre la rougeole, les oreillons, la rubéole (ROR), ainsi que la varicelle et le zona. Par mesure de précaution, il est recommandé d'éviter toute grossesse dans le mois qui suit ce type de vaccination (250,251).

Toutefois, il est important de noter que les recommandations en vigueur ne reflètent pas nécessairement les taux réels d'administration des vaccins. Une étude menée aux États-Unis avant la pandémie de Covid-19, portant sur 669 695 grossesses, a révélé que seules 141 389 doses de vaccin ont été administrées aux femmes enceintes, principalement pour la vaccination contre la grippe (116 617 grossesses).

2.3 Evaluation des risques en lien avec une exposition médicamenteuse au cours de la grossesse

2.3.1 Historique

Historiquement, les malformations congénitales causées par l'exposition fœtale à certains médicaments ont suscité une prise de conscience importante du potentiel nocif des médicaments administrés aux femmes enceintes. La thalidomide, prescrite dans les années 1960 pour traiter les nausées et les vomissements pendant le premier trimestre de grossesse, a provoqué de multiples malformations congénitales, dont la plus emblématique est la phocomélie (252). Ce médicament a été à l'origine d'un désastre sanitaire important et d'une réflexion globale sur la sécurité des médicaments, menant à la création de la pharmacovigilance. Par la suite, le diéthylstilbestrol (DES), utilisé pour prévenir les fausses couches dès les années 1950, a été associé dans les années 1970 à de rares cas de carcinome du vagin chez les sujets de sexe féminin exposés in utero (253). Suite à ces catastrophes sanitaires, la Food and Drug Administration (FDA) aux États-Unis a fait évoluer la réglementation des médicaments pour les femmes enceintes et allaitantes. En 1977, la directive "Considérations générales pour l'évaluation clinique des médicaments" (*General Considerations for the Clinical Evaluation of Drugs* en anglais) a été approuvée, excluant les femmes en âge de procréer de la participation aux essais cliniques de phase I et aux premières phases de la phase II. En 1979, la FDA a également introduit un système d'étiquetage des catégories de grossesse classant les médicaments en cinq catégories (A, B, C, D et X) en fonction de la toxicité reproductive connue ou suspectée, ainsi que de la quantité et de la qualité des informations disponibles pour évaluer ce risque (254). Ces mesures visaient à fournir des recommandations aux prescripteurs quant à une utilisation plus sûre des médicaments chez les femmes enceintes.

Au début des années 90, les Instituts Nationaux de la Santé au Royaume-Uni (*National Institutes of Health (NIH)*) ont préconisé l'inclusion des femmes et des minorités dans les essais cliniques (255). La même année, la FDA a reconnu l'importance des données cliniques concernant l'utilisation des médicaments chez les femmes et a publié les "*Guidelines for the Study and Evaluation of Gender Differences in the Clinical Evaluation of Drugs*". En 1997, la FDA a lancé une évaluation et une amélioration du système de classification des médicaments pendant la grossesse, ce qui a conduit à la formation d'un groupe de travail sur cette question (256). En 2008, la FDA a publié une proposition visant à réviser les exigences de classification des médicaments et des produits biologiques pendant la grossesse et l'allaitement (169). La directive finale, appelée "*Pregnancy and Lactation Labelling Rule*" (*PLLR*), publiée en décembre 2014 et en vigueur depuis le 30 juin 2015, remplace les anciennes catégories basées sur des lettres (A, B, C, D et X) par un système plus informatif et adapté à la pratique

clinique. Il est constitué de rapports plus détaillés sur les risques associés à l'utilisation des médicaments pendant la grossesse et l'allaitement. La PLLR exige également la présentation de données issues d'études humaines et animales, ainsi que des considérations cliniques pour une meilleure compréhension de ces informations (257).

Malgré les évolutions de ces dernières années, les informations disponibles sur les médicaments ne sont souvent pas suffisantes concernant leur utilisation pendant la grossesse ou l'allaitement. La recherche sur la sécurité des médicaments pendant la grossesse repose principalement sur des études de reprotoxicité menées sur des animaux avant la commercialisation du médicament, mais ces résultats ne sont pas toujours directement applicables chez l'être humain (258). Aussi, la plupart des médicaments sont commercialisés avec un manque significatif de données concernant leur sécurité pendant la grossesse, l'allaitement et les éventuelles conséquences de l'exposition fœtale sur les futurs enfants. Pour des raisons éthiques évidentes, les essais cliniques pour le développement de médicaments excluent systématiquement les femmes enceintes, sauf lorsque le médicament est spécifiquement destiné à être utilisé pendant la grossesse. Si une femme se retrouve enceinte au cours d'un essai clinique, son traitement est généralement interrompu (259). Dans ce contexte, les études observationnelles menées après l'autorisation de mise sur le marché (AMM) sont souvent le seul moyen d'évaluer la sécurité des médicaments pendant la grossesse chez l'être humain (259).

2.3.2 Différents types de risques identifiés en lien avec une exposition médicamenteuse au cours de la grossesse

2.3.2.1 Tératogénéicité

Les effets néfastes de l'exposition in utero aux médicaments varient en fonction du stade de la grossesse en raison des différentes étapes du développement embryonnaire et fœtal. En raison d'échanges limités avec la mère, les expositions survenant avant la 4^{ème} semaine d'aménorrhée sont peu susceptibles de provoquer une tératogénéicité (260). Cependant, une exposition à des substances fortement toxiques peut entraîner des effets embryotoxiques, pouvant conduire à une fausse couche spontanée (260). À partir de la 5^{ème} semaine d'aménorrhée, le contact entre la circulation maternelle et fœtale commence, marquant la période de vulnérabilité maximale pour l'embryon (261). L'organogénèse n'est pas simultanée pour tous les organes. Certaines, comme le système nerveux et le système cardiaque, se mettent en place dès la 5^{ème} semaine puis entre la 6^{ème} et la 10^{ème} semaine d'aménorrhée la plupart des organes se différencient, ce qui explique que la période de risque tératogène couvre tout cet intervalle (261). L'embryon devient fœtus au début du 3^{ème} mois de la grossesse et devient moins sensible aux substances tératogènes. Certaines substances tératogènes peuvent devenir sans risque une fois que la formation de l'organe est terminée, n'ayant plus d'effet

sur sa maturation (261). Ces notions sont cependant actuellement débattues et des effets fonctionnels des médicaments tératogènes sont possibles, même au-delà de la période critique comme c'est le cas par exemple avec le valproate ou l'isotrétinoïne qui sont associés à des malformations cérébrales et à des troubles du neurodéveloppement (171,172).

2.3.2.2 Fœtotoxicité

La fœtotoxicité se réfère spécifiquement aux effets néfastes causés par une exposition à des agents toxiques sur le fœtus en développement, généralement après la 10^{ème} semaine d'aménorrhée. Ces effets peuvent inclure des retards de croissance, des altérations de la maturation histologique ou fonctionnelle du système nerveux central ou d'autres organes vitaux (262).

Table 1 - Fœtotoxicité induite par les médicaments et troubles néonataux associés en fonction des propriétés pharmacologiques de l'agent suspecté

Médicament ou classe pharmacologique	Type d'atteinte fœtale ou néonatale
Amiodarone	Troubles thyroïdiens néonataux
Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (sartans)	Insuffisance rénale, oligohydramnios
Antiépileptiques (valproate, topiramate)	Troubles du neurodéveloppement
Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)	Insuffisance rénale, oligohydramnios, fermeture prématurée du canal artériel, hypertension pulmonaire
Béta-bloquants	Hypoglycémie, bradycardie, réponse diminuée au stress
Fluoroquinolones	Arthropathies, lésions du cartilage articulaires (probable)
Immunosuppresseurs	Infections néonatales bactériennes précoces, immunodépression néonatale
Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC)	Insuffisance rénale, oligohydramnios
Médicaments anticholinergiques (atropiniques)	Évacuation retardée du méconium, distention abdominale voire iléus paralytique
Médicaments antithyroïdiens	Goître fœtal, hypothyroïdie néonatale, hépatite cytolytique
Psychotropes (opioïdes, antidépresseurs, benzodiazépines, antipsychotiques)*	Sédation néonatale, dépression respiratoire, hypotonie/hypertonie, troubles de l'alimentation, hyper-réflexie, pleurs persistants
Rétinoïdes (isotrétinoïne)	Troubles du neurodéveloppement

Médicament ou classe pharmacologique	Type d'atteinte fœtale ou néonatale
Tétracyclines	Troubles de la coloration dentaire

* Ces symptômes peuvent plutôt être liés à des effets pharmacologiques résiduels survenant après l'accouchement, dans les heures suivant la naissance, ou à un syndrome de sevrage néonatal, survenant après un intervalle variable en fonction de la demi-vie d'élimination des médicaments (263).

2.3.3 Approches méthodologiques

Les études préalables à la commercialisation d'un médicament sont conçues pour détecter les effets indésirables suffisamment fréquents et d'apparition rapide, de manière à pouvoir les observer au cours des essais cliniques. Toutefois, une fois le médicament mis sur le marché, il est fréquent d'identifier d'autres effets indésirables et cette situation est particulièrement vraie lorsqu'il s'agit de la grossesse (264). En effet, compte tenu de l'exclusion des femmes enceintes des essais cliniques, il est important de noter que l'évaluation des effets indésirables au sein de cette population n'a pas été possible lors des phases précédant la mise sur le marché d'un médicament, sauf si l'on se trouve dans la situation d'un essai clinique spécifiquement conduit chez des femmes enceintes. Après la commercialisation d'un médicament, une surveillance post-autorisation (post-AMM) est systématiquement mise en place. L'objectif de cette surveillance est de détecter les risques potentiels ou avérés qui n'ont pas été repérés lors des phases précédentes de développement clinique. Cela garantit la continuité de la sécurité d'utilisation de ces traitements, y compris pour les femmes enceintes (265).

L'identification de ces risques repose généralement sur la détection de signaux de pharmacovigilance, c'est-à-dire la suspicion d'un risque potentiel lié au médicament, qui nécessitera ensuite une investigation approfondie afin de confirmer ou d'infirmer ce signal. En raison de son importance cruciale, différentes méthodes de détection de signal ont été développées au cours des dernières décennies (266). Pour évaluer la sécurité des médicaments pendant la grossesse, les données cliniques disponibles sont généralement observationnelles et recueillies après l'autorisation de mise sur le marché (AMM). Les bases de données utilisées pour réaliser ces études proviennent depuis plusieurs décennies des systèmes de pharmacovigilance et plus récemment des bases de données médico-administratives (267–269). Cette utilisation de diverses sources de données permet une évaluation plus complète des risques associés à l'utilisation des médicaments après leur mise sur le marché.

2.3.3.1 Notification spontanée

2.3.3.1.1 Notification spontanée – principes généraux

Afin d'améliorer la détection des signaux de pharmacovigilance suite au drame sanitaire du thalidomide, l'OMS a lancé en 1968 un programme mondial de suivi des médicaments, établissant ainsi

une base de données globale des notifications spontanées (Individual Case Safety Reports (ICSRs) en anglais) : VigiBase®. Actuellement, plus de 170 pays participent activement à ce programme (270). La notification spontanée est définie comme la déclaration de toute suspicion d'effet indésirable en lien avec un ou plusieurs médicaments. En Europe, cela peut être réalisé par un professionnel de santé ou depuis 2012, par quiconque, que la personne soit un professionnel de santé ou non (271). Selon l'article R5121-170 du Code de la Santé Publique (CSP) en France, tout professionnel de santé est légalement tenu de déclarer tout effet indésirable grave ou inattendu susceptible d'être dû à un médicament ou produit de santé (272). Une notification doit contenir au moins quatre éléments : un déclarant identifiable, un patient identifiable (tranche d'âge voire date de naissance, sexe et si possible initiales), l'identification d'au moins un effet indésirable et au moins un médicament ou produit de santé identifié (273). En France, cette notification se fait auprès de l'un des 30 Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV) ou auprès de la cellule dédiée à la pharmacovigilance de l'industrie pharmaceutique détenant l'AMM du médicament suspecté. Ces notifications sont ensuite évaluées par les professionnels de santé de ces instances afin de déterminer si elles sont imputables aux médicaments. Dans le cas des CRPV, ces notifications sont enregistrées de manière anonyme dans la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV) depuis sa création en 1973. Les données collectées dans cette base sont accessibles par tous les CRPV ainsi que de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM). L'ANSM joue un rôle crucial en transmettant ensuite les données françaises à la base de données de pharmacovigilance de l'Agence Européenne du Médicament (EMA) appelée EudraVigilance (274).

En outre, les bases de pharmacovigilance telles que la BNPV sont fréquemment utilisées comme une source de données pour mener des études de pharmacovigilance (275–277). Cela permet d'obtenir des aperçus précieux sur les profils de sécurité des médicaments, d'identifier des signaux de sécurité potentiels et de renforcer les connaissances sur les risques associés à l'utilisation des médicaments dans différentes populations, y compris chez la femme enceinte.

2.3.3.1.2 Notification spontanée – méthodes de détection de signaux

Un signal de sécurité est défini comme une observation qui suggère un problème potentiel lié à un médicament et qui mérite une attention particulière. Il est peu fréquent qu'un seul signalement spontané puisse générer un signal de sécurité. En France, un système récent de « cas marquant » concerne la remontée ascendante auprès de l'ANSM de certaines notifications spontanées considérées comme particulièrement préoccupantes (273). Ces cas marquants revêtent une importance particulière car ils peuvent mettre en évidence des effets indésirables inhabituels ou sévères liés à un médicament, nécessitant une attention accrue et une investigation approfondie pour évaluer leur impact sur la sécurité des patients.

Historiquement, la détection de ces signaux se basait principalement sur une approche qualitative des données cliniques, impliquant la revue des notifications spontanées cas par cas dans le cadre d'une revue d'experts. Cependant, selon cette approche, il est possible de ne pas identifier correctement un potentiel signal. Dans ce contexte, d'autres approches ont été développées. Ces méthodes de détection de signaux visent à analyser les données provenant des bases de notifications spontanées afin de découvrir des associations significatives entre les médicaments et les effets indésirables. Ces approches utilisent des techniques statistiques exploratoires, également connues sous le nom de "*data mining*" en anglais, pour explorer des bases de données généralement de grande taille (278). Les signaux détectés servent ensuite de base à des hypothèses qui devront être évaluées ultérieurement.

La méthode d'analyse la plus couramment utilisée est le calcul de mesures de disproportionnalité. Cette approche permet d'identifier des couples médicaments-effets indésirables qui présentent un nombre d'occurrences significativement supérieur à ce qui serait attendu s'ils étaient indépendants. Plusieurs approches sont employées pour étudier la disproportionnalité des notifications, notamment des méthodes fréquentistes comme les études cas-non cas qui permettent de calculer *des Reporting Odds Ratio (ROR)* et le *Proportional Reporting Ratio (PRR)*. Des méthodes bayésiennes telles que la méthode *multi-item gamma Poisson Shrinker (MGPS)*, utilisée notamment par la FDA et la méthode *Bayesian confidence propagation neural network (BCPNN)*, utilisée par l'OMS, sont également employées (278). Récemment, d'autres approches statistiques basées sur des méthodes computationnelles de grande dimension, ont été développées pour détecter des signaux à partir des données de notifications spontanées (279). Contrairement aux méthodes basées sur la disproportionnalité qui analysent des données agrégées sous forme de tables de contingence associant médicaments et effets, ces approches sont capables de prendre en compte individuellement les données des notifications spontanées et sont moins sensibles aux influences de médicaments très notifiés (biais de notoriété) (280). Elles permettent également de considérer les co-prescriptions en s'appuyant sur des modèles de régression logistique pénalisée. Ce type de modèle est une approche statistique utilisée pour effectuer une régression logistique tout en contrôlant la complexité du modèle et en évitant le surajustement (*overfitting*). En régression logistique, l'objectif est de prédire la probabilité d'un événement binaire (par exemple, présence d'effet indésirable/absence d'effet indésirable, présence d'exposition médicamenteuse/absence d'exposition médicamenteuse) en fonction de plusieurs variables indépendantes (variables explicatives ou covariables).

2.3.3.1.3 Notification spontanée – forces et faiblesses

La notification spontanée joue un rôle essentiel de détection des nouveaux effets indésirables liés aux médicaments lors de leur utilisation en vie réelle. Elle présente de nombreux avantages qui en font un outil indispensable en pharmacovigilance. Tout d'abord, elle permet la collecte proactive

d'informations sur les effets indésirables, même ceux qui sont rares ou inhabituels, ce qui en fait un moyen efficace de surveiller la sécurité des médicaments. De plus, un aspect important de la notification spontanée est sa capacité à surveiller des populations spéciales, telles que les enfants, les personnes âgées ou encore les femmes enceintes. Cela permet une évaluation approfondie de la sécurité des médicaments pour des groupes de patients qui présentent des caractéristiques spécifiques, notamment en termes de réponse aux médicaments. Par ailleurs, le système de notification spontanée est un système relativement peu coûteux par rapport à d'autres méthodes. En France, grâce à leur organisation en réseau, les CRPV jouent un rôle clé pour la notification spontanée grâce à la collecte, l'analyse et la transmission des déclarations d'effets indésirables (274). En outre, il existe une collaboration à l'échelle mondiale qui est grandement facilitée par des initiatives telles que Vigibase. Cela permet de favoriser l'échange d'informations entre différents acteurs de la pharmacovigilance à travers le monde (270). Aussi, en raison de tous ces avantages, la notification spontanée représente un outil accessible pour surveiller l'ensemble des médicaments disponibles sur le marché, ainsi que tous les effets indésirables potentiels, sans nécessiter la formulation préalable d'hypothèses.

Toutefois, la qualité des données présentes dans ces bases de pharmacovigilance varie considérablement selon les pays, rendant difficile la compilation des résultats provenant de différentes sources alimentant Vigibase. Les méthodes utilisées diffèrent souvent, limitant ainsi la possibilité de comparaison et de généralisation des résultats obtenus (281). De plus, malgré l'obligation légale en France de déclarer les effets indésirables graves ou inattendus (272), la sous-notification des effets indésirables demeure une réalité fréquemment rencontrée dans les systèmes de pharmacovigilance. Il est estimé qu'environ seulement 5 à 10 % des effets indésirables sont rapportés (282). Divers biais peuvent être introduits dans le processus de déclaration et être influencés par plusieurs facteurs. Par exemple, les effets indésirables graves ou inattendus ont tendance à être signalés de manière plus fréquente, créant ainsi un biais de notoriété (280). Cette tendance peut altérer la perception du risque global en favorisant la notification d'effets indésirables plus graves ou moins courants, laissant ainsi les effets indésirables plus courants ou moins sévères sous-représentés. En outre, il peut être difficile de déterminer avec certitude si un médicament est la cause d'un effet indésirable particulier. La détermination de l'attribution causale est complexe, et cette complexité est accentuée lorsque la déclaration provient d'un patient sans confirmation médicale (283). Tous ces éléments rendent difficile une évaluation du risque, quel que soit le groupe de population concerné. Cependant, cette problématique est particulièrement mise en évidence lors de l'analyse de données relatives à la grossesse. Bien que le statut de grossesse soit généralement renseigné dans les bases de pharmacovigilance, les difficultés résident davantage dans la détection de causes génétiques ou

chromosomiques qui ne sont pas documentées de manière systématique. De plus, la rareté des cas et l'impossibilité de déterminer avec précision le nombre de femmes enceintes exposées à un médicament, rendent difficile l'identification d'un signal ou l'évaluation d'un risque malformatif – en dehors des médicaments hautement tératogènes.

La notification spontanée comporte par ailleurs d'autres limites importantes. La notification spontanée peut manquer de sensibilité pour détecter les effets indésirables fréquents (278). Ces systèmes dépendent de la volonté des professionnels de la santé et des patients à signaler les événements, et les effets indésirables courants sont moins susceptibles de déclencher un signalement. Par conséquent, les cas d'effets indésirables fréquents peuvent être sous-représentés dans les données recueillies. Un autre aspect critique est le manque de données de référence associées à la fréquence attendue des effets indésirables dans une population donnée. Souvent, les notifications spontanées ne fournissent pas ces informations essentielles, rendant difficile une évaluation précise du risque lié à un médicament. En l'absence de ces données de référence, il devient complexe de déterminer si la fréquence des effets indésirables observés est supérieure à celle qui serait considérée comme attendue (284). De plus, cet outil n'est pas non plus adapté aux effets indésirables apparaissant à long terme et ne permet pas d'obtenir des données concernant le suivi des effets indésirables dans la plupart des cas. De même, le système de notification spontanée ne permet pas d'identifier des facteurs de risque pouvant être associés à la survenue de certains effets indésirables. Pour finir, les rapports de cas issus de la pharmacovigilance constituent généralement des données et signaux exploratoires préliminaires nécessitant une confirmation ultérieure par des études pharmaco-épidémiologiques. Ainsi, la pharmacovigilance précède souvent l'évaluation des risques des médicaments en pharmaco-épidémiologie, notamment pendant la grossesse (285).

2.3.3.2 Registres

2.3.3.2.1 Registres – principes généraux

Les agences sanitaires, telles que l'EMA en Europe et la FDA aux États-Unis, recommandent l'utilisation de registres pour le suivi de certains sous-groupes de populations ou de pathologies, notamment la grossesse ou les maladies rares. Cette approche prospective est particulièrement intéressante lorsque l'on souhaite obtenir des données sur l'utilisation de médicaments au sein d'une population spécifique, comme par exemple les femmes enceintes (286,287). Les registres jouent un rôle essentiel dans la surveillance de l'utilisation de médicaments pendant la grossesse et aident à identifier d'éventuels risques potentiels pour la santé fœtale (288). Ils permettent de collecter par exemple les antécédents maternels et obstétricaux, les expositions prénatales médicamenteuses et non médicamenteuses, ainsi que divers événements liés au développement fœtal. Le recrutement au sein

de ces registres est effectué par les patients eux-mêmes ou par l'intermédiaire d'un professionnel de santé. Concernant les registres utilisés pour suivre des données liées à la grossesse, l'inclusion des patientes a souvent lieu après une exposition médicamenteuse, mais avant l'issue de la grossesse afin de limiter les biais de sélection (289). Les données recueillies dans ces registres peuvent être régulièrement analysées afin de détecter certains événements, tels que les malformations congénitales majeures.

Parmi les registres utilisés pour suivre les grossesses exposées à des médicaments, on peut citer différents registres liés aux antiépileptiques. Parmi eux, on trouve le registre britannique (UK Epilepsy and Pregnancy Register) lancé en 1996 (290), le registre nord-américain des grossesses exposées aux antiépileptiques (AED) existant depuis 1997 (291), ainsi que le registre EURAP lancé en 1999 et regroupant des données issues de 47 pays (292). De nombreuses études ont été menées en utilisant les données provenant de ces registres (293–295). Ils ont principalement pour objectif de suivre le risque de malformations congénitales chez les enfants à naître, mais ils ne permettent généralement pas de suivre à long terme le développement de ces enfants. Par ailleurs, depuis 1979, existe un réseau européen de surveillance systématique des malformations congénitales appelé EUROCAT (296). Actuellement, ce réseau regroupe 36 membres à part entière et six membres associés répartis dans 21 pays européens. Les données recueillies permettent de surveiller près de 1,5 million de naissances par an. Néanmoins, EUROCAT a surtout pour vocation une surveillance épidémiologique des malformations congénitales et la collecte d'informations sur l'exposition médicamenteuse à partir des dossiers médicaux est incomplète.

2.3.3.2.2 Registres – forces et faiblesses

Les registres constituent des outils précieux pour mener des études générant des signaux potentiels sur les effets des médicaments pendant la grossesse (293). Ils permettent de recueillir une abondante quantité de données de qualité, principalement grâce au recrutement volontaire des femmes participantes. En conséquence, elles sont vraisemblablement plus enclines à fournir des informations quant à leur grossesse. Ces registres présentent néanmoins un certain nombre de faiblesses. Premièrement, il peut exister un biais de sélection et un biais de mémoire, car les femmes qui participent volontairement aux registres peuvent être plus attentives à leur santé et présenter un risque plus faible d'effets indésirables pendant la grossesse (297). D'un autre côté, les femmes atteintes de maladies graves nécessitant un suivi médical peuvent être davantage incitées par leur médecin à s'inscrire. D'un autre côté, les femmes ayant besoin d'un suivi médical régulier, notamment en cas de maladies chroniques ou graves, peuvent être davantage encouragées à s'inscrire par leur médecin (285). Deuxièmement, les registres peuvent souffrir d'un faible taux d'inscription, ce qui limite leur pouvoir statistique. En outre, un nombre considérable de patients peuvent être perdus de

vue, entraînant des données manquantes qui compliquent l'analyse (298). Enfin, une autre difficulté réside dans l'identification d'un groupe de comparaison approprié pour les études menées à partir de ces registres (298). Malgré ces limitations, les registres restent intéressants pour la surveillance des médicaments pendant la grossesse, mais leur utilisation doit être complétée par d'autres sources de données pour une évaluation plus approfondie et une confirmation des résultats.

2.3.3.3 Bases de données médico-administratives

2.3.3.3.1 Bases de données médico-administratives – principes généraux

Les progrès dans le domaine de la recherche pharmaco-épidémiologique ont été encouragés par les contraintes liées aux sources de données existantes ainsi que par l'apparition récente de bases de données médico-administratives. Pour la réalisation d'études de pharmaco-épidémiologie, on distingue principalement deux types de bases de données électroniques : celles provenant des dossiers médicaux informatisés et celles fondées sur des données médico-administratives, qui englobent notamment les remboursements des dépenses de santé (soins médicaux, médicaments, analyses biologiques, etc.). Ces bases de données électroniques jouent un rôle fondamental dans l'approfondissement de nos connaissances sur les médicaments utilisés pendant la grossesse (299,300). Elles fournissent des informations précieuses permettant d'évaluer l'utilisation, les risques et la sécurité de ces médicaments tant pour les mères que pour les enfants, que ce soit respectivement pendant la grossesse ou au cours de leurs premières années de vie.

2.3.3.3.2 Bases de données médico-administratives à l'international

Parmi les bases de données provenant des dossiers médicaux, la CPRD (*Clinical Practice Research Datalink*) au Royaume-Uni représente un exemple notable (301,302). Elle constitue une source importante d'informations longitudinales, contenant les caractéristiques médicales des mères, les grossesses, les diagnostics prénataux et l'issue des grossesses (naissances vivantes, fausses couches spontanées, interruptions volontaires de grossesse, interruptions médicales de grossesse, mort fœtale in utero). Les données sont anonymisées et intégrées dans la CRPD par les médecins généralistes. Il existe par ailleurs un chaînage des données des mères avec leurs enfants via un numéro de famille commun. Toutefois, la CPRD présente des limites en ce qui concerne la précision des dates de grossesse et de l'exposition aux médicaments, étant donné que les données enregistrées sont principalement celles fournies par les médecins généralistes. En conséquence, ces lacunes peuvent affecter la fiabilité des informations concernant les périodes de grossesse et les moments d'exposition aux médicaments (303).

Concernant les bases de données issues des données administratives, plusieurs pays nordiques peuvent combiner différentes sources de données, notamment les registres de naissances et de décès,

les hospitalisations, les registres de prescriptions et les données sur les médicaments dispensés, grâce à un numéro d'identification personnel attribué à chaque citoyen (304). Les registres nordiques permettent de réaliser de nombreuses études portant sur une vaste gamme de sujets et de méthodes, contribuant ainsi à approfondir les connaissances sur l'utilisation, l'efficacité et la sécurité des médicaments en vie réelle (304). Parmi ces études, près de la moitié proviennent des registres danois, le Danemark ayant été le premier pays nordique à établir des bases de données de prescription à grande échelle (305). De même, la Finlande dispose de registres depuis le début des années 90 (306). Ainsi, il est attendu que les études portant sur des effets des médicaments à long terme soient principalement menées au Danemark et en Finlande, tandis que les études sur l'utilisation des médicaments sont plus courantes en Norvège, en Suède et en Islande. À ce jour, plusieurs dizaines d'études en lien avec la grossesse ont été réalisées (233,307,308).

Ailleurs dans le monde, plusieurs bases de données de santé informatisées issues des remboursements sont utilisées en pharmaco-épidémiologie (300,309). Les données sont initialement collectées à des fins administratives et financières. Cela en fait des sources pratiques pour étudier l'utilisation et la sécurité des médicaments, notamment pendant la grossesse.

Une des bases de données la plus fréquemment utilisée est la base de données nationale de Medicaid (*Medicaid Analytic eXtract, MAX* en anglais) (310). Medicaid est le principal programme d'assurance maladie aux États-Unis en termes d'adhésion et de dépenses. Néanmoins, il repose sur l'éligibilité basée sur les revenus et inclus de manière disproportionnée les personnes appartenant à des groupes sociaux-ethniques défavorisés. Il joue également un rôle essentiel dans le financement des soins pour les personnes âgées et celles ayant des handicaps physiques, intellectuels et de santé mentale (310). La représentativité de l'ensemble de la population n'est donc pas possible dans cette base de données. Un autre exemple fréquemment utilisé est celui des remboursements de santé des résidents d'Emilie-Romagne en Italie, connue sous le nom de *Regione Emilia-Romagna (RER)* en italien (248). Cette base de données est une ressource longitudinale reposant sur la population de la RER, soit environ 4 millions de personnes. Depuis 2000, elle recueille de manière prospective des informations sur les soins de santé dispensés dans divers établissements médicaux, incluant les données des sorties d'hôpital et les prescriptions des pharmacies en ambulatoire. Grâce à des identifiants uniques et anonymes pour chaque patient, les données de chaque fichier sont liées entre elles. Il existe par ailleurs de nombreuses autres bases de données utilisées pour mener des études de pharmaco-épidémiologie sur les médicaments pendant la grossesse (311,312). En plus des bases de données existantes, certaines ont été spécifiquement conçues pour évaluer les effets des médicaments pendant la grossesse. Dans ce contexte, il est possible de mentionner la Cohorte des Grossesses du Québec (*Quebec Pregnancy Cohort, QPC* en anglais), établie en 1998, qui fusionne les informations de quatre bases de données

administratives (313). Cette approche permet d'accéder simultanément à des données médicales et d'expositions médicamenteuses, des données d'hospitalisations, des données des registres des naissances et des décès, ainsi que des données provenant du ministère de l'Éducation.

2.3.3.3.3 Bases des données médico-administratives françaises : Système National des Données de Santé (SNDS)

2.3.3.3.3.1 Historique

En France, les origines des bases de données médico-administratives, ou bases de données de santé informatisées, remontent à 1999, année de la création du système national d'information inter-régimes de l'Assurance Maladie (SNIIRAM), instauré par la loi de financement de la Sécurité sociale et mis en œuvre depuis 2003 par la Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés (CNAM-TS) (314,315). Le SNIIRAM poursuit plusieurs objectifs essentiels, dont l'amélioration de la gestion de l'Assurance Maladie, la mise en place de politiques de santé plus efficaces, l'optimisation de la qualité des soins, ainsi que la transmission d'informations pertinentes aux professionnels de santé pour soutenir leur activité (316).

Le système de sécurité sociale français comprend plusieurs régimes de couverture sociale, tel que le régime général, qui assure les salariés du secteur privé et intègre également les bénéficiaires des sections locales mutualistes, incluant principalement les étudiants, les fonctionnaires et les salariés des collectivités territoriales et des hôpitaux. On y retrouve également le régime social des indépendants (RSI), qui s'applique aux artisans, commerçants et professions libérales, ainsi que la mutualité sociale agricole (MSA), couvrant les agriculteurs et travailleurs agricoles. Initialement, le SNIIRAM était restreint aux 75 % de la population couverte par le régime général de la Caisse Nationale de l'Assurance Maladie (CNAM) (anciennement CNAM-TS). Cependant, au fil du temps, elle s'est élargie pour inclure les bénéficiaires de la Mutualité Sociale Agricole (MSA) en 2010, puis ceux du Régime Social des Indépendants (RSI) en 2011, atteignant ainsi une couverture de près de 85% de la population française (314). En 2019, avec l'intégration des derniers régimes spéciaux, dont celui des étudiants, la base de données se rapproche progressivement d'une couverture totale de près de 100 % (316). C'est probablement ce qui en fait une caractéristique assez unique de cette base par rapport à d'autres bases médico-administratives à l'étranger.

En 2009, une méthode d'extraction réduite au 1/97^{ème} du SNDS a permis de réduire considérablement les délais nécessaires à l'obtention d'une extraction complète avec la création de l'Échantillon Généraliste des Bénéficiaires (EGB) (317). Cet échantillonnage étant aléatoire, il permet d'avoir une représentativité de la population française. Depuis 2018, la CNIL a homologué une procédure d'accès simplifié à l'EGB. De plus, depuis le 16 juillet 2020, celle-ci a conféré au Health Data Hub la possibilité d'approuver les demandes d'accès aux données de l'EGB. La procédure actuellement en vigueur

permet au Health Data Hub de prolonger, sous justification, un accès déjà approuvé, ce qui induit une prolongation de la période d'accès et de garantir ainsi un accès « permanent » (318).

Suite à l'adoption de la loi de modernisation du système de santé du 26 janvier 2016 (319), le Système National des Données de Santé (SNDS) a été créé, complétant ainsi le SNIIRAM avec les données relatives aux causes de décès collectées par le Centre d'épidémiologie sur les causes médicales décès (CépiDc) de l'institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm) qui a pour responsabilité de collecter et d'analyser les certificats de décès (320).

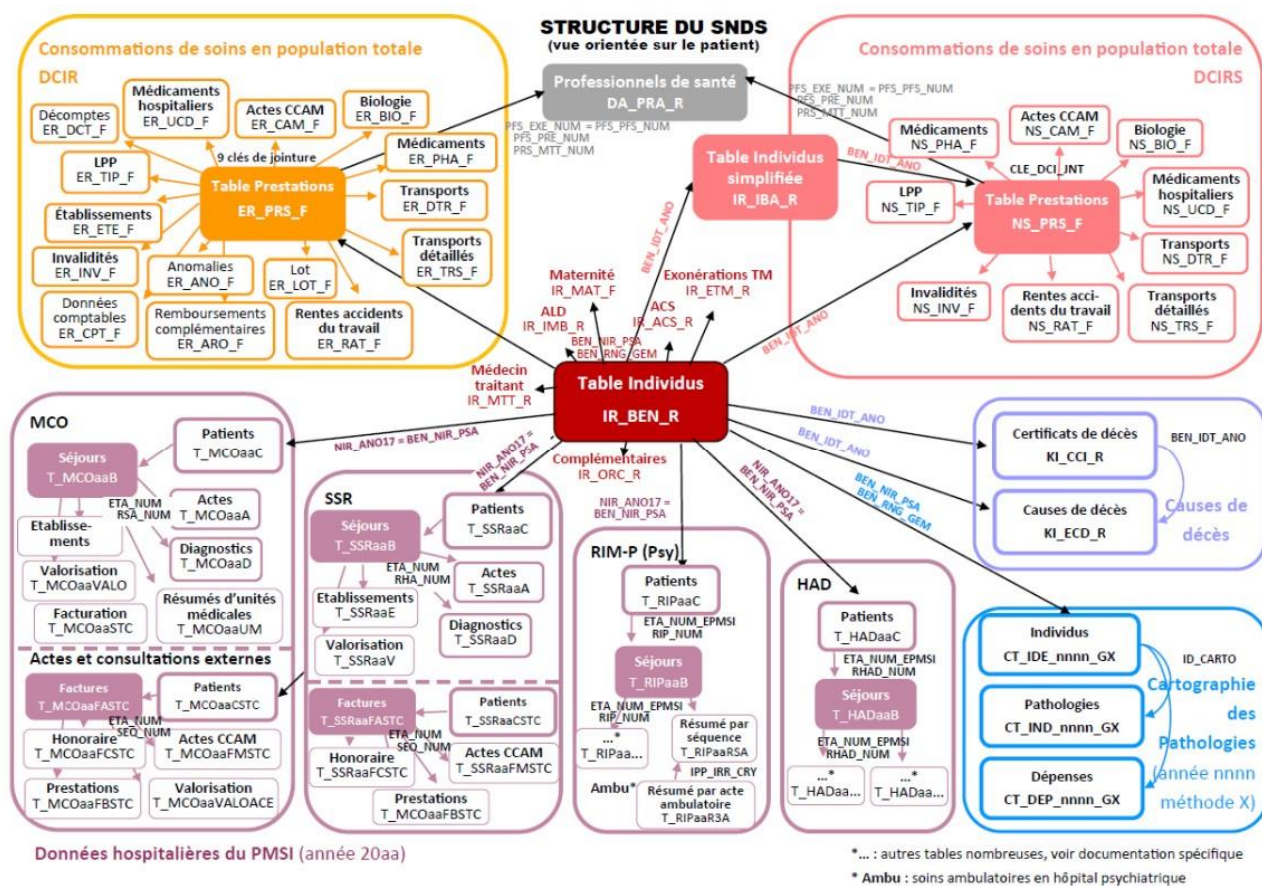
L'architecture du SNDS se base sur le Numéro d'Inscription au Répertoire des personnes physiques (NIR), provenant du répertoire national d'identification des personnes physiques (RNIPP) et également connu sous le nom de numéro de sécurité sociale. L'identifiant SNDS du bénéficiaire est constitué du triplet NIR de l'assuré, de la date de naissance du bénéficiaire et du code sexe du bénéficiaire, accompagné d'un rang gémellaire. Le NIR est rendu anonyme par l'utilisation de deux opérations de hachage successives. Ce processus de hachage unidirectionnel permet d'établir des liens entre les différentes bases de données, tout en garantissant qu'il est impossible de retrouver l'identifiant NIR d'origine ou l'identification du patient (321). Le NIR unique du bénéficiaire, sous sa forme pseudonymisée, a été intégré dans les bases de données en 2012, avec un effet rétroactif jusqu'en 2010. Au fil du temps, son exhaustivité s'est améliorée, avec des taux atteignant ou dépassant 99% pour les principaux régimes en 2017. Par ailleurs, grâce au NIR, il est possible de chaîner les différentes bases de données du SNDS entre elles depuis 2005 (314).

Actuellement, le SNDS regroupe les données de l'Assurance Maladie, selon la structure suivante :

- les Datamart de Consommation InterRégimes (DCIR),
- les données des établissements de santé (Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) Médecine-Chirurgie-Obstétrique (MCO),
- les Hospitalisations à Domicile (HAD),
- les Soins de Suite et Réadaptation (SSR),
- le Recueil d'Informations Médicalisé pour la Psychiatrie (RIM-P) de l'Agence technique de l'Information sur l'Hospitalisation (ATIH)),
- et le CépiDc (315).

Ces différentes structures sont représentées sur la figure 1 ci-après.

Figure 1 – Schéma de la structure du Système National des Données de Santé (SNDS) (322)



A terme, il est prévu que le SNDS comporte des données issues des Maisons Départementales des Personnes Handicapées (MDPH), renforçant ainsi sa richesse et sa pertinence pour la recherche médicale et la gestion des politiques de santé.

De plus, au-delà de ces consommations de soins, certaines de ces bases de données comportent des informations d'ordre socio-démographiques, telles que la date de naissance, le sexe ou le lieu de résidence. Enfin, grâce aux divers remboursements de médicaments, de consultations spécialisées et des codes d'hospitalisation, il est possible de reconstituer les antécédents médicaux et les pathologies associées des patients, notamment en se basant sur les algorithmes développés par la CNAM (323).

A noter que de la même façon que pour les accès aux données de l'EGB, depuis le 16 juillet 2020, la CNIL a également conféré au Health Data Hub d'approuver les demandes d'accès « permanents » aux données du SNDS (318).

Étant donné que les travaux de cette thèse sont basés sur des données du SNDS, nous allons décrire plus en détails les bases de données qui ont été utilisées, à savoir le PMSI-MCO et le DCIR.

2.3.3.3.2 Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI)

Le PMSI comporte les informations concernant les hospitalisations, telles que les codes de maladies en accord avec la Classification Internationale des Maladies, 10^{ème} révision (CIM-10), renseignées pour chaque hospitalisation en fonction de diagnostics (principal, relié ou associé). De plus, le PMSI inclut les codes des actes médicaux et chirurgicaux pratiqués pendant l'hospitalisation, selon la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM), qui se différencie de la CIM-10 car elle est spécifique à la codification française (324).

Dans le domaine d'activité de la Médecine Chirurgie et Obstétrique (MCO) dans les établissements de santé publiques et privés, toute hospitalisation, qu'elle soit à temps complet ou à temps partiel, génère la création d'un Résumé de Sortie Standardisé (RSS) retranscrivant les informations du dossier médical du patient. Ce résumé inclut des données administratives et médicales normalisées. Le RSS est composé d'un ou de plusieurs Résumés d'Unité Médicale (RUM). Le processus d'anonymisation du RSS donne lieu à la création d'un Résumé de Sortie Anonyme (RSA), qui est ensuite transmis à l'agence régionale de santé compétente pour l'établissement de santé en question (325). Concernant les séjours « naissances », tous les nouveau-nés, y compris ceux nés sans vie (morts-nés) et les produits d'avortement de plus de 22 semaines d'aménorrhée et/ou de plus de 500 grammes, ont un RUM distinct établi pour leur séjour. Les informations médicales contenues dans le RUM comprennent notamment les diagnostics d'hospitalisation (325).

Le diagnostic principal (DP) du RUM correspond au problème de santé qui a justifié l'admission du patient dans l'Unité Médicale (UM), qui a été pris en charge tout au long du séjour et qui a été déterminé lors de la sortie. Le diagnostic relié (DR) a pour fonction, en conjonction avec le diagnostic principal (DP), de fournir une description plus complète de la prise en charge du patient lorsque le DP seul n'est pas suffisant sur le plan médico-économique. De plus, on distingue deux types de diagnostics associés. Les diagnostics associés significatifs (DAS) correspondent à une affection, un symptôme ou toute autre raison médicale de consultation qui coexiste avec le diagnostic principal (DP) ou avec le couple DP-DR. Il est considéré significatif s'il est pris en charge à titre diagnostique ou thérapeutique ou s'il majore l'effort de prise en charge d'une autre affection. Les diagnostics associés (DA) par convention ne sont pas toujours en conformité avec la définition précédemment donnée, mais ils doivent néanmoins être enregistrés en tant que tels en raison des directives de codage spécifiques au PMSI en MCO (325).

Les informations concernant l'activité de consultations et soins externes effectués par les établissements de santé sont enregistrées sous forme d'un résumé standardisé de facturation des

actes et consultations externes (RSF-ACE). Les données du RSF-ACE sont consignées sous forme d'un résumé normalisé et codé, en accord avec le contenu du dossier médical du patient (325).

Par ailleurs, les médicaments remboursés en sus des Groupes Homogènes de Séjours (GHS) sont également recueillis dans le PMSI-MCO. En effet, depuis le 1^{er} mars 2018, un enregistrement des indications des spécialités pharmaceutiques figurant sur la liste en sus a été instauré pour les établissements de santé publics. Ce recueil est géré par des fichiers complémentaires nommés «FICHCOMP». Ces fichiers comprennent des informations telles que le code UCD (Unité Commune de Dispensation) du médicament, le nombre d'unités administrées, la date d'entrée du séjour ou le délai correspondant au nombre de jours entre la date d'entrée et la date d'administration. Grâce aux deux derniers paramètres, il est possible de reconstituer une date d'administration (325).

En complément des informations mentionnées précédemment, le PMSI-MCO renferme diverses données additionnelles concernant la grossesse. Tout d'abord, à partir de 2004 (version 9), le poids de naissance a été modifié pour devenir le poids du nouveau-né à son admission dans l'unité médicale. Cela signifie que le poids enregistré peut varier dans les RUM lors d'un séjour multi-unités de nouveau-né. Dans ce cas, c'est le poids mentionné dans le premier RUM qui est utilisé pour le groupage du RSS. Concernant l'âge gestationnel, depuis mars 2008 (version 10c de la classification des Groupes Homogènes de Malades (GHM), les RUM de la mère et de l'enfant ont été enrichis en incluant l'âge gestationnel exprimé en semaines complètes d'aménorrhée, pour les grossesses dépassant 22 semaines d'aménorrhée. Concernant la mère, cette information est enregistrée dans le RUM qui concerne l'acte d'accouchement. Depuis mars 2010, le recueil de l'âge gestationnel est exhaustif pour l'ensemble des cas (326). De plus, depuis 2011 (version 11c), des améliorations ont été apportées à la qualité du codage des données néonatales et obstétricales. Ces améliorations incluent l'introduction de nouveaux contrôles de cohérence, notamment pour vérifier l'exactitude de la date des dernières règles. Grâce à ces ajustements, il est désormais possible de mieux caractériser le terme de la grossesse et d'améliorer la précision des informations enregistrées (326). A noter que depuis 2010, un contrôle de cohérence entre l'âge gestationnel et le poids de naissance de l'enfant a été mis en place pour prévenir toute valeur aberrante (326).

Dans le PMSI, le chaînage mère-enfant permet de relier la facture de l'enfant à celle de sa mère. Depuis 2012, cela est rendu possible grâce au numéro anonyme mère-enfant (NIR_ANO_MAM) (327). Ce numéro anonyme est obtenu en cryptant le numéro anonyme de la mère et il est présent dans les séjours de l'enfant et de la mère. Cependant, il y a des cas particuliers où cette variable peut avoir une valeur vide ou être définie comme "ABABABABABABABABABABABABABABABAB".

À partir de 2018, la procédure a été modifiée et désormais c'est le numéro administratif de séjour de la mère qui est crypté pour obtenir le numéro anonyme mère-enfant. Une nouvelle variable de chaînage mère-enfant, ID_MAM_ENF, a également été introduite, mais elle présente encore des problèmes de fiabilité, en conséquence de quoi NIR_ANO_MAM est toujours utilisé à ce jour (328).

2.3.3.3.3 *Datamart de Consommation Inter-Régime (DCIR)*

Le DCIR contient principalement des données de remboursement et parmi celles-ci, les informations relatives aux médicaments occupent une place prépondérante (314). Ces données englobent différents types de médicaments, tels que ceux délivrés à l'officine en ville, identifiés par le Code Identifiant de Présentation (CIP). Les médicaments rétrocédés dans les Pharmacies à Usage Intérieur (PUI) des hôpitaux publics sont également inclus, comprenant notamment les médicaments sous autorisation temporaire d'utilisation (ATU) nominative, ainsi que les médicaments ayant un possible double circuit ville-hôpital, tels que les traitements du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ou encore ceux pour traiter l'hépatite C, identifiés par le code Unité Commune de Dispensation (UCD). En outre, le DCIR enregistre les médicaments en sus des groupes GHS pour les établissements de santé privés, également identifiés par le code UCD (329).

Le code CIP permet d'accéder à des informations précises sur la spécialité du médicament, telles que son nom commercial, son principe actif, son dosage, le nombre d'unités par boîte et sa voie d'administration. Chaque remboursement d'un médicament codé en CIP est associé à la date de délivrance. Le code UCD fournit des informations semblables à celles du code CIP. Chaque remboursement d'un médicament codé en UCD est accompagné soit de la date de délivrance pour les médicaments rétrocédés, soit de la date d'administration pour les médicaments en sus des GHS, ainsi que du nombre d'unités délivrées et d'un coefficient de fractionnement permettant de calculer la quantité administrée ou délivrée. Les codes CIP et UCD peuvent être convertis en codes basés sur la classification ATC (329).

Il est toutefois important de préciser que le DCIR ne recueille pas les données sur les médicaments non remboursables ou dispensés sans prescription médicale. Ces informations ne sont simplement pas incluses dans la base de données.

Le DCIR contient également des données sociodémographiques telles que le mois et l'année de naissance, le sexe, la date de décès ou encore l'indication de la complémentaire santé solidaire (CSS) (appelée couverture maladie universelle complémentaire (CMU-C) avant le 1^{er} novembre 2019) (330). On y trouve également des données médicales regroupées dans un référentiel médicalisé. Ces données comprennent principalement des diagnostics codés selon la Classification Internationale des Maladies (CIM-10) et retracent l'historique des exonérations du ticket modérateur en particulier dans les

situations suivantes : Affection de Longue Durée (ALD), maladie professionnelle, invalidité, accident de travail, ainsi qu'à partir du 6^{ème} mois de grossesse (329).

Avant juin 2016, les diagnostics d'ALD devaient être confirmés par un médecin conseil de l'Assurance Maladie. Depuis cette date, une simple déclaration du médecin généraliste est généralement suffisante pour la plupart des pathologies (hormis l'insuffisance respiratoire chronique grave, les maladies métaboliques héréditaires, l'hypertension artérielle sévère (en renouvellement) et certaines affections psychiatriques de longue durée). Les informations enregistrées incluent les dates de début et de fin de la prise en charge des ALD (331).

Par ailleurs, le DCIR contient des données administratives concernant les médecins libéraux, notamment leur spécialité médicale. Les médecins salariés peuvent également être identifiés, mais leur spécialité n'est pas disponible. De plus, des professions paramédicales peuvent également être identifiées dans le DCIR (329).

Pour finir, le DCIR inclut des informations sur les remboursements d'actes médicaux et d'actes réalisés par des auxiliaires médicaux. Dans la majorité des cas les actes techniques médicaux sont codés selon la classification commune des actes médicaux (CCAM). Il existe toutefois une autre nomenclature, la nomenclature générale des actes professionnels (NGAP), qui est utilisée pour des actes cliniques réalisés par les médecins (consultations des généralistes ou des spécialistes par exemple) et des actes médico-techniques des paramédicaux (kinésithérapeutes, infirmiers,...) (332).

Tout comme le PMSI, le DCIR contient également des données additionnelles concernant la grossesse. Concernant la CSS, celle-ci offre une prise en charge gratuite de la part complémentaire des dépenses de santé pour les assurés dont les ressources se situent en dessous d'un certain seuil. Cela représente une donnée socio-économique essentielle pour les études sur la grossesse. Le DCIR inclut également une date présumée de début de grossesse, utilisée pour calculer la période d'exonération du ticket modérateur liée au risque maternité, qui va du 1^{er} jour du 6^{ème} mois de grossesse jusqu'au 12^{ème} jour après la date présumée d'accouchement. Cependant, cette période est recalculée en fonction de la date réelle de l'accouchement, ce qui peut entraîner différentes valeurs pour cette variable (329).

De plus, les interruptions volontaires de grossesse (IVG) effectuées à l'hôpital sont enregistrées dans le PMSI. Cependant, celles réalisées en dehors des établissements de santé sont enregistrées dans la table des prestations du DCIR (333).

2.3.3.3.4 Bases de données médico-administratives – forces et faiblesses pour les études en lien avec la grossesse

Dans le contexte de la grossesse, où les fréquences d'exposition et les événements d'intérêt peuvent être rares, les bases de données médico-administratives s'avèrent particulièrement intéressantes et offrent de nombreux avantages pour l'étude de la sécurité des médicaments pendant la grossesse (300). Elles permettent d'identifier précisément les grossesses aboutissant à une naissance vivante, ainsi que d'autres issues de grossesses telles que les fausses couches spontanées ou les interruptions de grossesse. Cette capacité à identifier efficacement les grossesses au sein de vastes cohortes basées sur la population présente un avantage considérable par rapport aux registres de grossesse volontaires ou aux entretiens patients. Les méthodes traditionnelles utilisant un nombre limité de volontaires peuvent entraîner des coûts et des délais plus importants par rapport aux données de remboursement administratif, qui sont plus rapides et économiques (299). Par ailleurs, la liaison entre les informations concernant la mère et celles concernant leur enfant est essentielle lorsqu'on veut réaliser des études sur la sécurité des médicaments pendant la grossesse (299). Plusieurs bases de données médico-administratives permettent d'établir un chaînage mère-enfant, ce qui représente un avantage certain. Pour se faire, diverses méthodes sont utilisées, comme l'utilisation de numéros d'identification de famille uniques, ou en faisant correspondre les noms et les adresses de manière définie ou probabiliste. Les taux de liaison mère-enfant varient de 45 à 90 % selon les bases de données utilisées (299). Par ailleurs, en cas d'impossibilité de réaliser directement un chaînage mère-enfant, il devient nécessaire de trouver une alternative en utilisant d'autres variables pour créer ce lien. Cependant, cela comporte le risque de n'obtenir qu'un chaînage partiel, ce qui peut entraîner par conséquent un biais de sélection (334).

Les données de remboursement administratives présentent l'avantage supplémentaire de fournir des informations détaillées sur l'exposition aux médicaments (264). Elles offrent des informations précises sur le médicament prescrit ou dispensé, ainsi que les dates de remboursement et les quantités dispensées. Contrairement aux questionnaires rétrospectifs, où les informations sur l'exposition médicamenteuse dépendent de la mémoire des participants, les données électroniques utilisées dans les bases de remboursement sont entrées de manière automatique, éliminant ainsi tout biais de mémoire potentiel (299).

De plus, ces bases de données offrent généralement la possibilité d'estimer l'âge gestationnel en utilisant des algorithmes construits à partir d'une sélection de codes d'actes médicaux, de procédures ou de diagnostics. Cette approche offre des données relativement fiables concernant l'âge gestationnel (335).

Les bases de données médico-administratives offrent également la possibilité d'étudier une large gamme d'évènements d'intérêt que cela soit pour la mère ou pour l'enfant (264). Dans la plupart des cas, ces évènements sont détectés en utilisant des codes de diagnostic ou des algorithmes élaborés à partir de codes de diagnostic ou d'actes médicaux, mais la fiabilité de ces méthodes peut varier en fonction des bases de données et du type d'évènement examiné. Lorsque cela est possible, il est recommandé de valider ces algorithmes à partir de données provenant de dossiers médicaux (299).

Ces bases de données fournissent également des informations sur plusieurs variables qui peuvent être intégrées dans des modèles statistiques en tant que facteurs de confusion potentiels. Ces données incluent des informations sociodémographiques variées, des antécédents médicaux et des comorbidités, des détails sur l'utilisation des soins de santé, des actes médicaux et des comédications, ainsi que des données spécifiques à l'enfant telles que la saison de naissance et l'année de naissance (299). Enfin, après la naissance, le suivi des femmes et de leurs enfants dans les bases de données médico-administratives peut généralement être maintenu, ouvrant ainsi la possibilité de mener des études nécessitant un suivi à long terme (299).

Cependant, l'utilisation de ce type de bases de données comporte des limites importantes. Une des premières limites concerne la classification inexacte de l'exposition médicamenteuse. Dans la pratique courante, il est considéré que la prescription ou la dispensation d'un médicament est associée à son utilisation réelle (334). Cependant, la non-observance du traitement peut conduire à une surestimation de l'exposition, en classant à tort une femme comme exposée alors qu'elle ne l'est pas réellement. De plus, il peut y avoir un décalage entre le moment où le traitement est réellement commencé et la date de prescription ou de dispensation, ainsi qu'entre la durée réelle du traitement et la durée prescrite. L'absence d'informations précises sur la durée exacte du traitement, ou les variations de durée pour un médicament donné (par exemple, un traitement antibiotique administré par voie orale), ajoute une incertitude supplémentaire, accentuant ainsi le biais de classification. Ce problème prend une importance particulière au début de la grossesse, car une femme peut décider d'arrêter son traitement avant de concevoir (299). De plus, certaines données essentielles pour évaluer l'exposition sont absentes de ces bases de données. Par exemple, elles n'incluent généralement pas les médicaments disponibles sans prescription ou non remboursés, ni ceux administrés à l'hôpital, ce qui empêche d'avoir une vision exhaustive de l'exposition aux médicaments (264,334). Par ailleurs, l'évaluation précise de la dose réelle à laquelle une femme est exposée reste souvent un défi, car les informations sur la quantité prescrite ou délivrée ne sont pas toujours exhaustives. De même, les variabilités pharmacocinétiques et pharmacogénétiques intra- et inter-individuelles peuvent influencer considérablement l'exposition médicamenteuse réelle. Cependant, de telles données ne sont pas disponibles dans les bases de données médico-administratives (334).

Un autre aspect problématique de ces bases de données réside dans l'utilisation des algorithmes pour estimer l'âge gestationnel. Les bases de données médico-administratives utilisées pour les études pharmacoépidémiologiques ne parviennent pas toujours à recueillir toutes les informations nécessaires pour estimer de manière précise la date de début de la grossesse, comme la dernière période menstruelle ou l'évaluation clinique de l'âge gestationnel. En l'absence d'informations fiables, il arrive parfois que des hypothèses fixes soient utilisées, ce qui peut entraîner des biais lors de l'évaluation de l'exposition médicamenteuse. Cette situation peut entraîner des erreurs considérables dans la classification individuelle de l'exposition médicamenteuse, entraînant ainsi des divergences importantes dans l'âge gestationnel moyen (299).

De plus, dans des cas tels que la prématurité, où la classification des grossesses en tant qu'exposées ou non exposées dépend du type d'évènement étudié, cela peut conduire à tort à mettre en évidence une association entre l'exposition et l'évènement, ou bien à surestimer cette association. Ce biais peut avoir un effet similaire au biais de mémoire observé dans les études rétrospectives où l'exposition médicamenteuse est recueillie auprès de la mère par un questionnaire (336).

Une autre limite significative concerne la disponibilité des facteurs de confusion potentiels. En effet, des informations essentielles telles que les antécédents obstétricaux de la mère, l'utilisation de médicaments en vente libre (e.g. l'acide folique) ou l'allaitement, sont souvent manquantes ou insuffisamment documentées. De même, bien que certaines caractéristiques telles que l'origine ethnique, le niveau d'éducation, le salaire et les habitudes de vie, comme la consommation de tabac, d'alcool et l'obésité, puissent parfois être relevées dans ces bases de données, elles sont fréquemment enregistrées de manière incomplète, voire totalement absentes (299).

Pour finir, un suivi sur plusieurs années après la naissance de l'enfant s'avère parfois nécessaire pour détecter des évènements d'apparition tardive (299). Cela est par exemple le cas des études portant sur les liens entre l'exposition médicamenteuse pendant la grossesse et l'apparition de l'asthme ou de troubles du neurodéveloppement (337). Toutefois, certaines bases de données, telles que Medicaid, proposent un suivi relativement court, souvent limité à environ un an, rendant impossible la réalisation de ce type d'études. A contrario, dans d'autres bases de données médico-administratives liées à un système de santé couvrant la majorité de la population, cette approche est possible. C'est notamment le cas des registres nordiques.

3 OBJECTIFS DE LA THESE

L'objectif global de cette thèse résidait dans l'analyse des relations entre expositions médicamenteuses spécifiques pendant la grossesse et risque d'infections graves au cours de la première année de vie. Afin de mettre en évidence le rôle potentiel de classes pharmacologiques couramment prescrites au cours de la grossesse sur un évènement fréquent (infections infantiles), nous avons axés les travaux sur les enfants a priori « en bonne santé » et n'ayant pas de facteur évident de risque infectieux tel que la prématurité, l'immunosuppression innée ou acquise. Pour atteindre cet objectif, le Système National des Données de Santé (SNDS) a été exploité et a constitué une ressource clé tout au long de ce travail de thèse.

La première partie de cette thèse s'est concentrée sur l'exposition prénatale aux antibiotiques à usage systémique. Des données in vitro et épidémiologiques suggèrent une possible augmentation du risque infectieux au cours de la première année de vie en lien avec cette exposition médicamenteuse.

La seconde étape de cette recherche s'est penchée sur l'exposition prénatale aux inhibiteurs de la pompe à protons. Bien que des données existent concernant les expositions post-natales, il n'existe pas de données quant à une exposition pendant la période anténatale.

4 TRAVAUX DE RECHERCHE

4.1 Exposition prénatale aux antibiotiques à usage systémique et risque d'infections graves au cours de la première année de vie

4.1.1 Problématique

Les infections survenant au cours de la première année de vie constituent l'une des principales causes de morbi-mortalité, tant en Europe que dans le reste du monde (18). Ce problème concerne particulièrement les nourrissons qui naissent avec un faible poids ainsi que les prématurés (19). Les infections sont responsables d'environ un cinquième des décès infantiles, avec une prédominance des infections respiratoires (6), y compris dans les pays à revenu élevé (4,21). Les agents pathogènes responsables de ces infections diffèrent selon les zones géographiques et évoluent au fil du temps (55,61).

La plupart de ces infections demeurent non invasives et sont principalement acquises en milieu communautaire. Dans les pays occidentaux, les infections sévères sont généralement rares (21). Bien que la majeure partie de ces infections ne revêtent pas un caractère de gravité et puissent être diagnostiquées en ambulatoire, elles présentent néanmoins un impact substantiel sur la santé infantile, la qualité de vie et le taux d'hospitalisations. Par ailleurs, compte tenu des répercussions collatérales, telles que les infections touchant les fratries ou l'absentéisme parental, ces infections représentent un fardeau économique et de santé publique considérable pour la société.

Les facteurs de risque liés à l'émergence d'infections au début de l'enfance englobent une gamme variée de paramètres, incluant les facteurs environnementaux, immunitaires et génétiques. De plus, ces risques sont également influencés par les expositions subies pendant les périodes prénatale et postnatale, ce qui inclut notamment l'exposition aux médicaments, ainsi que par l'état de santé maternel (76,112,119,127,135,338). Bien que cela soit débattu dans la littérature, il existe des données en faveur d'une colonisation du microbiote dès la période prénatale. Ainsi, toute altération de ce processus pourrait avoir un impact sur la prédisposition de l'enfant aux infections (339–342).

Pour des raisons évidentes sur le plan éthique, la grossesse est considérée comme un critère d'exclusion quasi systématique dans le cadre des essais cliniques. Par conséquent, la plupart des médicaments sont autorisés avec des données limitées, voire inexistantes, concernant leur sécurité pendant la grossesse, ainsi que leurs éventuelles répercussions sur les enfants à naître.

Cependant, il est fréquent que les femmes enceintes soient exposées à des médicaments. Des études récentes ont révélé qu'une grande majorité de femmes prennent au moins un médicament pendant

leur grossesse. Ces médicaments sont utilisés soit pour gérer des affections chroniques, soit de manière plus ponctuelle pour soulager des symptômes aigus tels que la douleur, ou encore pour traiter une infection (152,158,159).

La fréquence de l'exposition aux antibiotiques pendant la grossesse présente des variations d'un pays à l'autre (308,343,344). En France, environ une grossesse sur deux est concernée par cette exposition médicamenteuse (158,159). Néanmoins, depuis 2005, plusieurs études ont montré que le recours aux antibiotiques à n'importe quel moment durant la grossesse ou au moment de l'accouchement serait lié de manière significative à un accroissement du risque d'infections au cours des premiers mois ou premières années de vie. Ces associations persistaient même après avoir pris en considération les facteurs de confusion potentiels (84,233,308,343–348).

Les nourrissons présentant un faible poids à la naissance ainsi que ceux qui naissaient prématurément ou par césarienne semblaient être plus prédisposés à ces infections. De plus, les liens entre l'exposition aux antibiotiques et l'incidence des infections se renforçaient à mesure que le nombre de cures d'antibiotiques augmentait (308,348). Cependant, il est important de noter que les résultats variaient légèrement d'une étude à l'autre, notamment en ce qui concerne le type d'infections observées. Ainsi, l'impact des antibiotiques consommés durant la grossesse sur le développement des infections au début de la vie reste à approfondir, notamment sur des enfants issus de la population générale et ne présentant pas de facteur de risque infectieux identifié.

De plus, la rareté relative de données concernant l'exposition médicamenteuse pendant la grossesse rend indispensable la constitution de vastes cohortes pour atteindre un niveau de puissance statistique adéquat. À cet égard, nous avons mené une étude de cohorte à partir de données populationnelles, en utilisant les bases de données du Système National des Données de Santé (SNDS), dans le but d'étudier l'hypothèse selon laquelle l'exposition aux antibiotiques pendant la grossesse serait associée à un risque accru d'infections graves au cours de la première année de vie.

4.1.2 Résumé

4.1.2.1 Objectif

Evaluer l'association entre l'exposition anténatale à des antibiotiques à usage systémique et la survenue d'infections graves survenant au cours de la première année de vie.

4.1.2.2 Méthode

La cohorte de l'étude a été formée à partir du SNDS (199,321). Les nourrissons nés vivants, sans jumeau et issus de grossesses survenues entre le 1^{er} janvier 2012 et le 31 décembre 2021 ont été inclus dans la cohorte. Les nourrissons nés prématurément, c'est-à-dire avant 37 semaines de gestation, ainsi que les nourrissons immunodéprimés et présentant des anomalies congénitales majeures, ont été exclus de la cohorte. De plus, les nourrissons dont les mères étaient immunodéprimées, avaient des maladies infectieuses chroniques ou étaient atteintes de cancer ont également été écartés. Afin de réduire le risque de biais de classification, les nourrissons issus de mères n'ayant bénéficié d'aucun remboursement de soins de santé l'année précédant la grossesse ont été écartés. Le suivi des nourrissons inclus dans la cohorte a été effectué jusqu'à la fin du douzième mois de vie ou jusqu'au décès du nourrisson s'il est survenu après les trois premiers mois de vie, éliminant ainsi un potentiel biais temporel (349). Cette étude a été approuvée par l'Institut National des Données de Santé (INDS) et la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) et a suivi les directives STROBE (*Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*) utilisées pour la bonne conduite d'études observationnelles en pharmacoépidémiologie.

L'exposition a été définie comme le remboursement de prescriptions d'antibiotiques à usage systémique en ambulatoire pendant la grossesse. Les nourrissons étaient considérés comme exposés in utero si leur mère avait bénéficié d'au moins un remboursement d'antibiotiques à usage systémique entre une semaine avant le début de la grossesse et l'accouchement. Les antibiotiques à usage systémique ont été classés selon la Classification Anatomique Thérapeutique Chimique (ATC). L'analyse a porté sur les antibiotiques pour lesquels au moins 5 000 nourrissons ont été exposés in utero. L'exposition a également été évaluée en fonction du trimestre de la grossesse selon le découpage suivant : premier trimestre (jusqu'au 91^{ème} jour de gestation), deuxième trimestre (du 92^{ème} au 182^{ème} jour de gestation) et troisième trimestre (du 183^{ème} jour jusqu'à l'accouchement).

Les infections graves ont été définies comme des infections nécessitant une hospitalisation, identifiées à l'aide de codes CIM-10 validés au préalable (350,351). Ces infections graves ont été classées en dix groupes correspondant à différents sites d'infection. Les événements infectieux pris en compte étaient

ceux survenant entre 3 et 12 mois de vie des nourrissons, excluant ainsi les infections néonatales bactériennes précoces (352,353).

En se basant sur les connaissances cliniques disponibles, plusieurs facteurs de confusion potentiels ont été identifiés et préalablement sélectionnés. Les différentes covariables avaient des temporalités différentes, s'étendant d'une année avant le début de la grossesse jusqu'à 12 mois de vie du nourrisson. Les covariables relatives aux nourrissons incluaient le sexe du nourrisson, le mode d'accouchement et la saison de naissance. Du côté des covariables maternelles figuraient l'âge de la mère au début de la grossesse, l'année calendaire de la grossesse, le nombre de co-médications maternelles distinctes pendant la grossesse, le nombre de consultations en ambulatoire et d'hospitalisations avant et pendant la grossesse, certaines comorbidités maternelles, les antécédents d'exposition aux antibiotiques systémiques l'année précédant la grossesse, le statut de revenu maternel basé sur l'assurance maladie universelle complémentaire (CMUc) un an avant le début de la grossesse, ainsi que l'utilisation d'un indice de déprivation socio-économique français (Fdep).

Des modèles de régression logistique univariés et multivariés, ont été employés pour calculer les Odds Ratio (OR) ainsi que leurs intervalles de confiance à 95 % (IC à 95 %) en vue d'évaluer les infections graves en lien avec l'exposition aux antibiotiques à usage systémique. De plus, des analyses spécifiques ont été réalisées en prenant en compte le trimestre d'exposition, la classe d'antibiotiques et le site des infections.

4.1.2.3 Résultats

Parmi les 2 836 630 nourrissons inclus dans cette étude, 1 123 510 nourrissons (soit 39,6 % de la population étudiée) ont été exposés in utero à au moins un antibiotique à usage systémique. Le taux d'infections graves au cours de leur première année de vie s'est élevé à 56,0 pour 1 000 nourrissons exposés in utero à des antibiotiques à usage systémique, comparé à 43,8 pour 1 000 nourrissons non exposés. Cette exposition prénatale s'est avérée associée à un risque accru d'infections graves (OR 1,29 (IC à 95 %, 1,28-1,31) ; OR ajusté 1,12 (IC à 95 %, 1,11-1,13)). Plusieurs facteurs clés ont été associés aux infections graves, tels que la saison de naissance, l'indice de déprivation socio-économique, le sexe de l'enfant, le nombre de consultations ambulatoires avant la grossesse, ainsi que les co-médications et hospitalisations pendant la grossesse.

Des risques accrus d'infections graves ont également été observés dans presque tous les sites d'infection étudiés, notamment pour les infections pulmonaires, ORL, gastro-intestinales, des voies urinaires et cutanées.

Les pénicillines étaient les antibiotiques les plus fréquemment retrouvés. Après ajustement, la plupart des classes d'antibiotiques ont montré des associations significatives. Parmi elles figuraient les pénicillines, les céphalosporines, les autres antibactériens, les macrolides et streptogramines, ainsi que les quinolones. Par ailleurs, plus le nombre de cures d'antibiotiques reçues pendant la grossesse augmentait, plus le risque d'infection était accru, avec une augmentation notable lorsque trois cures ou plus étaient remboursées par rapport à aucune cure (OR ajusté 1,21 (IC à 95 %, 1,19-1,24)).

4.1.2.4 Conclusion

Cette étude a confirmé un usage extrêmement répandu des antibiotiques à usage systémique chez les femmes enceintes en France. De plus, ces expositions étaient associées à un risque légèrement accru mais significatif d'infections graves chez les nourrissons au cours de leur première année de vie. Si notre étude a mis en évidence des associations, il est essentiel de souligner que la causalité ne peut pas être établie, en raison de certaines limites reconnues, comme notamment le risque d'un biais d'indication. Aussi, la prescription d'antibiotiques pendant la grossesse doit être traitée avec la plus grande précaution et doit demeurer en accord strict avec les recommandations cliniques en vigueur.

4.1.3 Article

Drug Safety
https://doi.org/10.1007/s40264-024-01401-z

1 ORIGINAL RESEARCH ARTICLE



2 In Utero Exposure to Antibiotics and Risk of Serious Infections 3 in the First Year of Life

4 Mylène Tisseyre^{1,2} · Mathis Collier^{2,3} · Nathanaël Beeker^{2,3} · Florentia Kaguelidou^{2,4} · Jean-Marc Treluyer^{1,2,3} ·
5 Laurent Chouchana^{1,2}

6 Accepted: 22 January 2024
7 © Springer Nature Switzerland AG 2024

8 Abstract

9 **Introduction and Objective** Given the high prevalence of antibiotic prescription during pregnancy in France and previous
10 studies suggesting an increased risk of infection in offspring with such exposures, our study aimed to investigate the associa-
11 tion between prenatal exposure to systemic antibiotics and serious infections in full-term infants during their first year of life.

12 **Methods** We conducted a retrospective population-based cohort study on singleton, full-term liveborn non-immunocom-
13 promised infants, using the French National Health Data System (SNDS) between 2012 and 2021. Systemic antibiotic
14 dispensing in ambulatory care settings during pregnancy defined the exposure. Outcomes concerned serious infections (i.e.,
15 infections requiring hospitalization) in offspring identified between 3 and 12 months of life, hence excluding infections of
16 maternal origin. Adjusted odds ratios (aORs) were estimated using logistic regression with multivariate models to control
17 for potential confounders.

18 **Results** Of 2,836,630 infants included, 39.6% were prenatally exposed to systemic antibiotics. Infants prenatally exposed
19 to antibiotics had a higher incidence of serious infections compared with unexposed infants {aOR 1.12 [95% confidence
20 interval (95% CI) 1.11–1.13]}. Similar associations were observed according to the timing of exposure during pregnancy,
21 antibiotic class, and site of infections. The strongest association was observed when infants were prenatally exposed to three
22 or more antibiotic courses during pregnancy [aOR 1.21 (95% CI 1.19–1.24)]. Limitations include residual confounders, such
23 as genetic susceptibility to infections and the role of the underlying pathogen agent.

24 **Conclusion** Prenatal exposure to systemic antibiotics is very common and is associated with a weak yet significant asso-
25 ciations with subsequent serious infectious events during the first year of life. While our study revealed associations, it is
26 important to note that causation cannot be established, given the acknowledged limitations, including potential confounding
27 by indication.

28

Key Points

This national population-based cohort study including 2.8 million non-immunocompromised full-term infants highlights that systemic antibiotic exposure during pregnancy is very common and is weakly associated with serious infections during the first year of life. Caution should be exercised in extrapolating these results, and as such, causation cannot be established. The potential public health impact is expected to be limited, despite a substantial number of pregnant women being exposed to systemic antibiotics.

29

30

A1 Mylène Tisseyre
A2 mylene.tisseyre@aphp.fr

A3 ¹ Centre Régional de Pharmacovigilance, Service de
A4 Pharmacologie périnatale, pédiatrique et adulte, Hôpital
A5 Cochin, Assistance Publique-Hopitaux de Paris (AP-HP),
A6 27, rue du Faubourg Saint Jacques, 75014 Paris, France

A7 ² EA7323, Evaluation thérapeutique et pharmacologie
A8 périnatale et pédiatrique, Université Paris Cité, Paris, France

A9 ³ Unité de Recherche Clinique, Hôpital Cochin, Assistance
A10 Publique-Hopitaux de Paris, Paris, France

A11 ⁴ Centre d'Investigations Cliniques, INSERM CIC1426,
A12 Hôpital Robert Debré, APHP Nord, Paris, France

Adis

Journal : Large 40264	Article No : 1401	Pages : 12	MS Code : 1401	Dispatch : 23-2-2024
-----------------------	-------------------	------------	----------------	----------------------

31 1 Introduction

32 Early childhood infections are a leading cause of morbidity and mortality worldwide [1, 2]. They are responsible for about one in five childhood deaths with a predominance of respiratory tract infections and, on a broader level, bacterial infections [2–4]. Risk factors for serious infections in early childhood encompass several parameters, mainly related to in utero development, preterm birth or small for gestational age birth, and genetic factors. Growing data support the role of prenatal and postnatal environmental exposures—including drug exposure in the development of infections [5–11]. Besides the obvious role of immunosuppressive or immunomodulatory drugs, evidence suggested that maternal exposure to antibiotics increases the risk of infections in childhood [12, 13]. It may involve changes in the maternal microbiota and subsequently infant microbiota as it is derived from the mother. As such, any disruptions in the maternal microbiota may influence the susceptibility to infections in early childhood [14–20].

50 Antibiotic exposure during pregnancy varies from one country to another [12, 13, 21, 22]. In France, exposure to any systemic antibiotic concerns about 40% of pregnancies [23–25]. Previously published studies reported that antibiotic exposure any time during pregnancy or intrapartum is associated with increased risk of bacterial or viral infections in childhood [12, 13, 21, 22, 26–30]. However, results slightly differed from one study to another, in particular regarding the site of infections. As such, the overall impact of antibiotics taken during pregnancy on the occurrence of infections in infancy still need to be further explored.

61 In this regard, we conducted a nationwide population-based cohort study to assess associations between in utero antibiotic exposure and the occurrence of serious infections during the first year of life of full-term infants.

65 2 Methods

66 2.1 Study Design and Participants

67 The study cohort was extracted from the French National Health Data System (SNDS; *Système National des Données de Santé*). This database consists of nationwide datasets linked by a unique pseudoanonymized patient identifier: the hospital discharge database and the national health insurance claim database. It currently includes about 99% of the French population [31, 32]. In the database, linkage between infants and mothers is established through a unique identifier, allowing for the examination of healthcare and prescription data for both the prenatal period and the subsequent health outcomes of the infants.

78 The start of pregnancy was defined as the conception date, estimated using the date of birth and the gestational age at birth. The cohort included singleton liveborn infants from pregnancies which ended between 1 January 2012 and 31 December 2021. We excluded infants born prematurely before 37 gestational weeks and infants small for gestational age (SGA), as preterm births and SGA are established risk factors of infections in early life [33], as well as immunocompromised infants and infants with major congenital abnormalities diagnosed within their first year of life. We also excluded infants born from immunocompromised women, or women with a medical history of chronic infectious diseases or cancer (eTable 1 in the Supplement). To assess maternal medical history comprehensively and mitigate potential biases, we further excluded infants born to women who had no recorded healthcare reimbursement expense within the SNDS in the year preceding the start of pregnancy. The infants included were followed until 12 months of life (defined as having at least one healthcare reimbursement expenses between 6 and 12 months of life), or until the infant's death after the first 3 months of life, whichever occurred first. We excluded infants who died during the first 3 months of life to rule out time-related bias [34].

This study received approval from the National Institute of Health Data (INDS; *Institut National des Données de Santé*) and the French Data Protection Commission (CNIL; *Commission Nationale de l'Informatique et Liberté*) and followed Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) reporting guidelines.

108 2.2 Exposure

109 The exposure was defined as the dispensing of systemic antibiotics in ambulatory care, which refers to antibiotics prescribed and filled outside of a hospital setting, during pregnancy. Infants were considered exposed in utero if their mother filled at least one systemic antibiotics prescription between 1 week before the start of pregnancy until delivery. One filled systemic antibiotic prescription accounted for one episode of exposure regardless of the length of treatment. Infants whose mother did not fill a prescription for systemic antibiotics during the week before the start of pregnancy through the delivery were considered unexposed. Systemic antibiotics were defined on the basis of previously validated codes in the Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification (eTable 3 in the Supplement). Analyses were performed on classes of antibiotics for which at least 5000 infants were exposed, according to the third level of the ATC classification. If this latter condition was met, a further refinement was performed on the fourth and then on the fifth level of the ATC classification. Timing of exposure during pregnancy was classified as followed: first trimester from 7

△ Adis

Journal : Large 40264	Article No : 1401	Pages : 12	MS Code : 1401	Dispatch : 23-2-2024
-----------------------	-------------------	------------	----------------	----------------------

129 days before the start of pregnancy until the 91st day, second
130 trimester from the 92nd day to the 182nd day, third trimester
131 from the 183rd day to delivery. It is important to highlight
132 that antibiotics received during hospitalization, including
133 peripartum and intrapartum prophylaxis, were not captured
134 owing to the absence of such data in the SNDS. Hence, to
135 avoid potential misclassification bias, we excluded infants
136 born to women who were hospitalized for an infection dur-
137 ing pregnancy, using validated codes based on the Interna-
138 tional Classification of Diseases, 10th Revision (ICD-10);
139 eTable 2 in the Supplement [35, 36].

140 2.3 Outcome

141 Serious infections were defined as any infection requiring
142 hospitalization using validated codes based on the ICD-10
143 (eTable 4 in the Supplement) [35, 36]. Only ICD-10 codes
144 used to code primary diagnoses have been considered. Seri-
145 ous infections were classified beforehand into 10 groups cor-
146 responding to infection sites. In secondary analyses, infants
147 who experienced multiple infections were categorized into
148 multiple groups corresponding to their respective infec-
149 tion site. Events were considered between 3 months and 12
150 months of life of the children to not include maternal–fetal
151 infections [37, 38]. For the main analysis, the outcome was
152 treated as a boolean outcome, assessing whether the infant
153 presented with at least one infection or not between 3 and
154 12 months of age.

155 2.4 Covariates

156 Potential covariates were collected across different time peri-
157 ods, ranging from 1 year before the start of pregnancy to 12
158 months of infant life (eTable 5 in the Supplement). Infant
159 covariates were the infant's sex, mode of delivery [9], and
160 season of birth [39]. Maternal covariates were maternal age
161 at the start of pregnancy, calendar year of pregnancy, num-
162 ber of distinct maternal comedications during pregnancy,
163 number of outpatient visits and hospitalizations before and
164 during pregnancy, maternal comorbidities (hypertension,
165 severe epilepsy, diabetes, thyroid disorders, depression,
166 asthma), history of systemic antibiotic exposure the year
167 before pregnancy, maternal income status based on the Com-
168 plementary Universal Health Insurance [CMUc; *Couverture*
169 *Maladie Universelle Complémentaire*] 1 year before the
170 start of pregnancy, as well as using a French socioeconomic
171 deprivation index (Fdep) based on the postal code of the
172 mother's residency [40].

173 2.5 Statistical Analysis

174 Primary analysis concerned univariate and multivariate
175 logistic regression models used to estimate odds ratios (ORs)

and their 95% confidence intervals (CIs) for serious infec- 176
tions associated with any systemic antibiotic exposure. Mul- 177
tivariate models were constructed using infant and maternal 178
covariates to account for potential confounders. We identi- 179
fied these potential confounders by selecting covariates that 180
showed significant imbalances ($p < 0.1$) between infants 181
prenatally exposed to systemic antibiotics and those unex- 182
posed, as well as between infants with and without infec- 183
tions. Secondary analyses included analyses based on the 184
timing of exposure during pregnancy, categorically assessed 185
by trimester. Additionally, we conducted analyses based on 186
the class of antibiotics, involving multiple independent anal- 187
yses. Furthermore, distinct analyses were undertaken for the 188
site of serious infections, each conducted independently. To 189
appraise the effect of multiple courses of systemic antibiotics 190
during pregnancy, we performed stratified analyses based on 191
the number of antibiotic courses received during pregnancy, 192
using a single categorical variable. In all analyses, missing 193
data only concerned the socioeconomic deprivation index 194
(3.9% of missing data). To address the missing data issue, 195
we incorporated a categorical variable, ensuring that infants 196
with missing data on this variable were retained and properly 197
accounted for in our multivariate analyses. Analyses were 198
conducted between 20 October 2023 and 15 December 2023. 199
All analyses were conducted using R software, version 4.2.2 200
(R Foundation for Statistical Computing). 201

202 3 Results

203 3.1 Characteristics of the Cohort

204 Among 4,037,200 singleton live births in the data- 205
base, 2,836,630 infants were included in the study, of which 206
1,123,510 infants (constituting 39.6% of study population) 207
were prenatally exposed to at least one systemic antibiotic 208
(eFig. 1 in the Supplement). Compared with unexposed 209
infants, infants exposed to systemic antibiotic during preg- 210
nancy presented with more births in spring or by caesarean 211
section; had younger mothers, mothers with more maternal 212
comorbidities such as a history of asthma, and mothers who 213
were exposed to systemic antibiotics the year before preg- 214
nancy; and had a higher socioeconomic deprivation index 215
(Table 1).

216 3.2 General Findings

217 Overall, 56.0 per 1000 infants (i.e., 62,904 infants) exposed 218
to systemic antibiotics during fetal life had serious infec- 219
tions during the first of year of life, versus 43.8 per 1000 220
unexposed infants [i.e., 75,044 infants; unadjusted odds ratio 221
(OR) 1.29 (95% CI 1.28–1.31); adjusted OR 1.12 (95% CI

Table 1 Cohort characteristics

	Exposed				Non-exposed (n = 1,713,120)
	All trimesters (n = 1,123,510)	First trimester (n = 553,084)	Second trimester (n = 506,834)	Third trimester (n = 401,873)	
Infant characteristics					
Male infant	584,131 (52.0)	287,448 (52.0)	263,672 (52.0)	208,260 (51.8)	894,371 (52.2)
Female infant	539,379 (48.0)	265,636 (48.0)	243,162 (48.0)	193,613 (48.2)	818,749 (47.8)
Mode of delivery					
Vaginal delivery	915,349 (81.5)	449,573 (81.3)	411,856 (81.3)	326,925 (81.4)	1,416,621 (82.7)
Caesarian section	208,161 (18.5)	103,511 (18.7)	94,978 (18.7)	74,948 (18.6)	296,499 (17.3)
Year of birth					
2012	172,801 (15.4)	85,755 (15.5%)	80,277 (15.8)	63,730 (15.9)	225,541 (13.2)
2013	174,775 (15.6)	86,243 (15.6)	80,720 (15.9)	64,471 (16.0)	228,385 (13.3)
2014	153,790 (13.7)	75,519 (13.7)	70,350 (13.9)	56,374 (14.0)	214,601 (12.5)
2015	132,118 (11.8)	64,923 (11.7)	60,280 (11.9)	48,178 (12.0)	182,661 (10.7)
2016	111,465 (9.9)	55,080 (10.0)	50,911 (10.0)	39,266 (9.8)	163,213 (9.5)
2017	93,643 (8.3)	46,666 (8.4)	41,362 (8.2)	32,440 (8.1)	149,760 (8.7)
2018	8389 (7.4)	40,909 (7.4)	37,040 (7.3)	28,697 (7.1)	138,953 (8.1)
2019	75,570 (6.7)	37,402 (6.8)	33,162 (6.5)	25,382 (6.3)	131,747 (7.7)
2020	66,598 (5.9)	32,983 (6.0)	28,235 (5.6)	21,976 (5.5)	134,902 (7.9)
2021	59,261 (5.3)	27,604 (5.0)	24,497 (4.8)	21,359 (5.3)	143,357 (8.4)
Season of birth					
Spring	289,438 (25.8)	132,291 (23.9)	144,843 (28.6)	104,315 (26.)	410,387 (23.9)
Summer	302,049 (26.9)	165,567 (29.9)	136,383 (26.9)	88,472 (22.0)	451,363 (26.4)
Fall	258,838 (23.0)	136,283 (24.6)	103,133 (20.4)	92,918 (23.1)	432,189 (25.2)
Winter	273,185 (24.3)	118,943 (21.5)	122,475 (24.2)	116,168 (28.9)	419,181 (24.5)
Maternal characteristics					
Maternal age in years, mean (SD)	29.91 ± 5.43	29.92 ± 5.42	29.88 ± 5.47	29.85 ± 5.52	30.15 ± 5.17
< 20	25,028 (2.2)	12,112 (2.2)	12,005 (2.4)	10,149 (2.5)	24,280 (1.4)
20–24	158,926 (14.2)	77,757 (14.1)	72,845 (14.4)	59,024 (14.7)	207,043 (12.1)
25–29	357,164 (31.8)	175,953 (31.8)	159,867 (31.5)	125,233 (31.2)	567,928 (33.1)
30–34	352,835 (31.4)	174,166 (31.5)	158,162 (31.2)	124,762 (31.1)	568,145 (33.2)
≥ 35	229,557 (20.4)	113,096 (20.5)	103,955 (20.5)	82,705 (20.6)	345,724 (20.2)
Maternal comorbidities					
Hypertension	13,104 (1.2)	6967 (1.3)	6294 (1.2)	4909 (1.2)	14,355 (0.8)
Severe epilepsy	2028 (0.2)	991 (0.2)	953 (0.2)	764 (0.2)	2331 (0.1)
Diabetes	7730 (0.7)	4142 (0.8)	3767 (0.7)	2827 (0.7)	8558 (0.5)
Thyroid disorders	30,895 (2.8)	15,812 (2.9)	14,146 (2.8)	11,143 (2.8)	41,980 (2.5)
Depression	39,143 (3.5)	20,960 (3.8)	18,832 (3.7)	14,898 (3.7)	40,293 (2.4)
Asthma	48,355 (4.3)	26,902 (4.9)	24,310 (4.8)	18,955 (4.7)	39,891 (2.3)
History of systemic antibiotic exposure the year before pregnancy	703,119 (62.6)	370,469 (67.0)	327,267 (64.6)	254,186 (63.3)	786,208 (45.9)
Number of distinct maternal comedications during pregnancy, mean (SD)	8.74 ± 4.48	9.16 ± 4.71	9.24 ± 4.69	9.17 ± 4.75	6.06 ± 3.58
0	4465 (0.4%)	2254 (0.41%)	1254 (0.25%)	1357 (0.34%)	40,849 (2.4)
1–5	267,737 (23.8%)	118,883 (21.5%)	105,958 (20.9%)	87,446 (21.8%)	802,401 (46.9)
6–10	519,801 (46.3%)	249,419 (45.1%)	230,153 (45.4%)	180,176 (44.8%)	682,157 (39.8)
11–20	311,952 (27.8%)	169,545 (30.7%)	157,273 (31.0%)	123,099 (30.6%)	183,874 (10.7)
> 20	19,555 (1.7%)	12,983 (2.4%)	121,96 (2.4%)	9795 (2.4%)	3,839 (0.2)

△ Adis

Table 1 (continued)

	Exposed				Non-exposed (n = 1,713,120)
	All trimesters (n = 1,123,510)	First trimester (n = 553,084)	Second trimester (n = 506,834)	Third trimester (n = 401,873)	
Number of maternal outpatient visits before pregnancy, mean (SD)	5.98 ± 6.17	6.44 ± 6.51	6.27 ± 6.44	6.19 ± 6.44	4.39 ± 4.95
0	113,278 (10.1)	50,300 (9.1)	48,774 (9.6)	40,987 (10.2)	243,979 (14.2)
1–2	244,250 (21.7)	111,290 (20.1)	105,318 (20.8)	85,270 (21.2)	496,677 (29.0)
3–4	212,161 (18.9)	100,211 (18.1)	93,182 (18.4)	73,835 (18.4)	356,025 (20.8)
5–10	372,588 (33.2)	189,212 (34.2)	170,212 (33.6)	131,898 (32.8)	468,243 (27.3)
> 10	181,233 (16.1)	102,071 (18.5)	89,348 (17.6)	69,883 (17.4)	148,196 (8.7)
Number of maternal outpatient visits during pregnancy, mean (SD)	9.24 ± 5.79	9.62 ± 6	9.58 ± 6.01	9.46 ± 6.01	7.62 ± 4.95
0	46,243 (4.1)	20,921 (3.8)	19,981 (3.9)	16,746 (4.2)	103,401 (6.0)
1–5	247,650 (22.0)	113,968 (20.6)	106,077 (20.9)	86,685 (21.6)	479,321 (28.0)
6–10	417,121 (37.1)	200,754 (36.3)	182,099 (35.9)	144,413 (35.9)	718,361 (41.9)
11–20	372,008 (33.1)	193,509 (35.0)	176,771 (34.9)	136,942 (34.1)	387,890 (22.7)
> 20	40,488 (3.6)	23,932 (4.3)	21,906 (4.3)	17,087 (4.3)	24,147 (1.4)
Number of maternal hospitalizations before pregnancy, mean (SD)	0.27 ± 0.65	0.28 ± 0.68	0.27 ± 0.66	0.27 ± 0.66	0.23 ± 0.58
0	896,747 (79.8)	437,615 (79.1)	402,543 (79.4)	319,328 (79.5)	1,412,797 (82.5)
1	175,938 (15.7)	88,750 (16.1)	80,545 (15.9)	63,962 (15.9)	238,499 (13.9)
2	37,434 (3.3)	19,509 (3.5)	17,400 (3.4)	13,607 (3.4)	46,656 (2.7)
≥ 3	13,391 (1.2)	7210 (1.3)	6346 (1.3)	4976 (1.2)	15,168 (0.9)
Number of maternal hospitalizations during pregnancy, mean (SD)	0.29 ± 0.71	0.3 ± 0.73	0.3 ± 0.74	0.31 ± 0.72	0.21 ± 0.59
0	893,825 (79.6)	437,779 (79.2)	400,288 (79.0)	314,405 (78.2)	1,450,788 (84.7)
1	169,780 (15.1)	84,680 (15.3)	77,840 (15.4)	64,374 (16.0)	202,341 (11.8)
2	41,323 (3.7)	20,898 (3.8)	19,674 (3.9)	15,961 (4.0)	42,934 (2.5)
≥ 3	18,582 (1.7)	9727 (1.8)	9032 (1.8)	7133 (1.8)	17,057 (1.0)
French sociodemographic deprivation index (Fdep), mean (SD)	0.07 ± 1.57	0.07 ± 1.59	0.11 ± 1.57	0.15 ± 1.56	−0.10 ± 1.57
Fdep Q1	198,994 (18.4)	99,356 (18.6)	87,357 (17.9)	66,016 (17.1)	349,946 (21.1)
Fdep Q2	205,438 (19.0)	101,706 (19.1)	91,483 (18.8)	70,340 (18.3)	341,896 (20.6)
Fdep Q3	213,357 (19.7)	104,661 (19.6)	95,462 (19.6)	76,109 (19.8)	335,559 (20.2)
Fdep Q4	221,167 (20.5)	108,315 (20.3)	100,470 (20.6)	80,616 (20.9)	326,049 (19.6)
Fdep Q5	241,656 (22.4)	119,292 (22.4)	112,699 (23.1)	92,012 (23.9)	306,386 (18.5)
CMUc	185,484 (16.5)	92,664 (16.8)	88,495 (17.5)	74,889 (18.6)	191,873 (11.2)

Data are presented as number (percentage) unless otherwise stated

SD standard deviation, CMUc complementary universal health insurance (Couverture Maladie Universelle complémentaire)

222 1.11–1.13); Fig. 1, eTable 6, and eTable 7 in the Supplement]. The most important factors associated with serious
223 infections were season of birth, the infant's sex, a high number
224 of outpatients visits before pregnancy, a high number of
225 both comedications, and hospitalizations during pregnancy
226 (eTable 8 in the Supplement). Similar associations were
227 observed when timing of exposure was taken into account.
228 Adjusted ORs were 1.08 (95% CI 1.07–1.10), 1.10 (95% CI
229 1.08–1.11), and 1.07 (95% CI 1.06–1.09) when exposure
230

occurred during the first trimester, the second trimester, or
the third trimester of pregnancy, respectively (Fig. 1).

3.3 Focus on Sites of Infections

233
234 Increased risks of serious infections were observed in almost
235 all sites (Fig. 2). Significant associations were observed for
236 pulmonary infections [aOR 1.12 (95% CI 1.10–1.14)]; gas-
237 trointestinal infections [aOR 1.13 (95% CI 1.10–1.15)]; ear,

△ Adis

	No. of Patients		No. of Outcomes		OR (95% CI)
	Exposed	Unexposed	Exposed	Unexposed	
Main analysis					
Unadjusted	1123510	1713120	62904	75044	1.29 (1.28-1.31)
Adjusted	1123510	1713120	62904	75044	1.12 (1.11-1.13)
Secondary analysis - timing of exposure					
Exposure in the first trimester					
Unadjusted	553084	1713120	32049	75044	1.22 (1.20-1.23)
Adjusted	553084	1713120	32049	75044	1.08 (1.07-1.10)
Exposure in the second trimester					
Unadjusted	506834	1713120	29844	75044	1.23 (1.21-1.25)
Adjusted	506834	1713120	29844	75044	1.10 (1.08-1.11)
Exposure in the third trimester					
Unadjusted	401873	1713120	22907	75044	1.16 (1.14-1.17)
Adjusted	401873	1713120	22907	75044	1.07 (1.06-1.09)

Fig. 1 Odds ratio (OR) for serious infections in infants according to maternal exposure to systemic antibiotics. The graph shows the result for the adjusted analyses based on logistic regression models. Pre-selected covariates were employed to account for all potential confounders, including sex, mode of birth, calendar year, and season of birth. Age at the start of pregnancy, comorbidities (hyperten-

sion, severe epilepsy, asthma, and depression), history of systemic antibiotic exposure the year before pregnancy, the number of distinct maternal comedications during pregnancy, outpatient visits before and during pregnancy, hospitalizations before and during pregnancy, French socioeconomic deprivation index (Fdep), and enrollment in complementary universal health insurance were also considered

238 nose, and throat infections [aOR 1.11 (95% CI 1.08–1.15)];
 239 urinary tract infections [aOR 1.12 (95% CI 1.08–1.15)];
 240 cutaneous infections [aOR 1.11 (95% CI 1.04–1.18)]; and
 241 other infections [aOR 1.15 (95% CI 1.07–1.24)]; (Fig. 2).

(95% CI 1.13–1.26)]. There was no evidence of an associa-
 264 tion between exposure to tetracyclines [aOR 1.00 (95% CI
 265 0.93–1.08)] and infections in the infant's first year of life
 266 after adjustment (Fig. 3).
 267

242 3.4 Focus on Classes of Systemic Antibiotics

243 The most frequent exposures concerned penicillins (mainly
 244 amoxicillin and amoxicillin with beta-lactamase inhibi-
 245 tor), other beta-lactamines (mainly third-generation cepha-
 246 losporines), macrolides, and other antibacterials (mainly
 247 fosfomicin, metronidazole, nitrofurantoin, and spiramycin
 248 alone or combined; eFigs. 2, 3, and 4 in the Supplement).
 249 Unadjusted analyses provided significant associations for all
 250 classes of antibiotics and serious infections (eFigs. 5 and
 251 7 in the Supplement). After adjustment, these associations
 252 were attenuated but remained significant for most classes
 253 of antibiotics: aOR 1.14 (95% CI 1.13–1.16) for penicil-
 254 lins, mainly amoxicillin ± beta-lactamase inhibitor; aOR
 255 1.17 (95% CI 1.14–1.19) for cephalosporins; aOR 1.11
 256 (95% CI 1.09–1.14) for other bacterials, mainly fosfomy-
 257 cin, metronidazole, and nitrofurantoin; aOR 1.14 (95% CI
 258 1.11–1.16) for macrolides and streptogramins; aOR 1.15
 259 (95% CI 1.10–1.21) for quinolones antibacterials; and aOR
 260 1.12 (95% CI 1.01–1.23) for sulfonamides combined with
 261 trimethoprim (Fig. 3 and eFig. 6 in the Supplement). The
 262 highest association was observed for a broad-spectrum
 263 combination—spiramycine with metronidazole [aOR 1.19

268 3.5 Influence of the Number of Systemic Antibiotic 269 Courses Received During Pregnancy

270 Associations between systemic antibiotics and infection in
 271 offspring were increased with the number of courses dur-
 272 ing pregnancy, especially when three or more courses were
 273 received compared with none [OR 1.55 (95% CI 1.52–1.59);
 274 aOR 1.21 (95% CI 1.19–1.24)]; Table 2].

275 4 Discussion

276 In this national population-based cohort study on full-term
 277 infants and their mothers, we found that the use of systemic
 278 antibiotics during pregnancy was significantly associated
 279 with serious infections in offspring during their first year
 280 of life. The increase of serious infections in exposed infants
 281 was weak and consistent even after accounting for several
 282 potential confounders. The magnitude of the association was
 283 similar regardless of the timing of exposure during preg-
 284 nancy according to the trimester of pregnancy. The most
 285 frequent infections were pulmonary; gastro-intestinal; ear,
 286 nose and throat; and urinary infections. All these categories

△ Adis

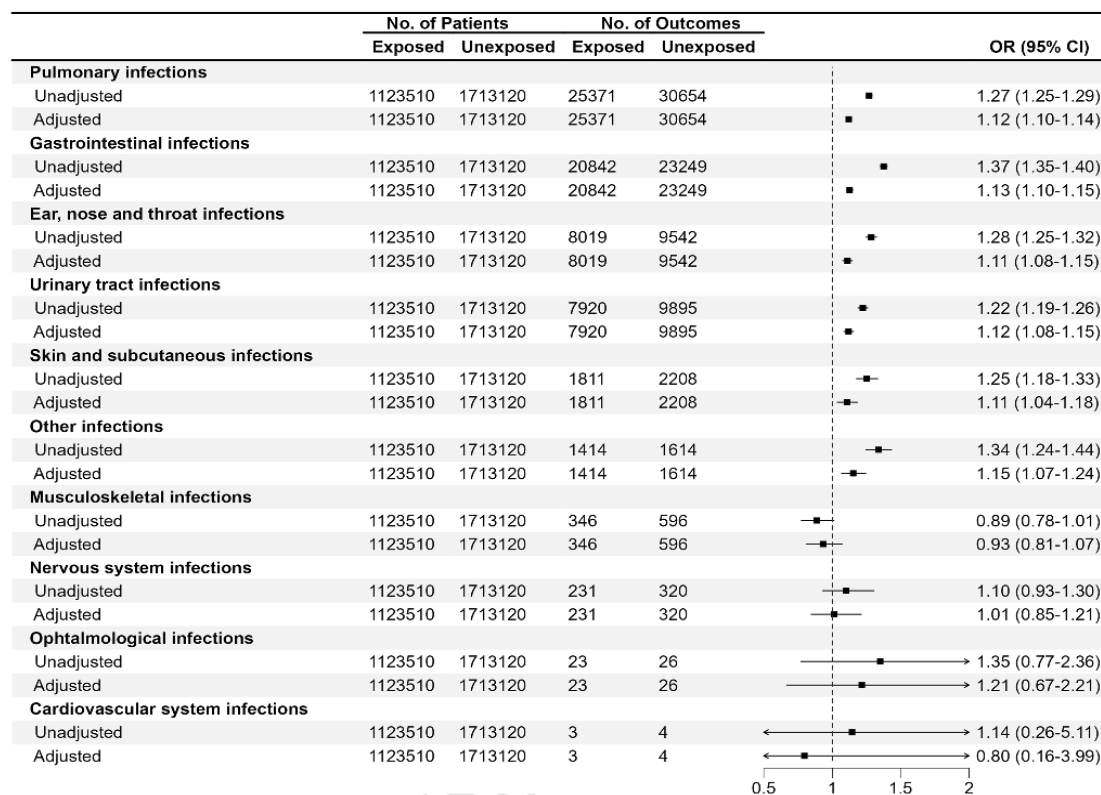


Fig. 2 Odds ratio (OR) for different sites of serious infections in infants according to maternal exposure to systemic antibiotics. The graph shows the result for the adjusted analyses based on logistic regression models. Pre-selected covariates were employed to account for all potential confounders, including sex, mode of birth, calendar year, and season of birth. Age at the start of pregnancy, comorbidities (hypertension, severe epilepsy, asthma, and depression), history

of systemic antibiotic exposure the year before pregnancy, the number of distinct maternal comedications during pregnancy, outpatient visits before and during pregnancy, hospitalizations before and during pregnancy, French socioeconomic deprivation index (Fdep), and enrollment in complementary universal health insurance were also considered

287 of infections displayed significant associations. While we
 288 examined different classes of systemic antibiotics, we also
 289 detected associations within the same magnitude for most
 290 classes of antibiotics [penicillins, cephalosporins, other
 291 bacterials (including fosfomycin) and, macrolides and strep-
 292 togramins]. The strongest association was observed when
 293 infants were prenatally exposed to three or more antibiotic
 294 courses during pregnancy.

295 **4.1 Existing Published Literature**

296 Studies assessing the relationship between maternal drug
 297 exposure and infant infections are scarce. Recently, a
 298 large register-based cohort study conducted in Sweden
 299 ($n = 1,347,018$) found that infants exposed to antibiotics

during pregnancy had higher rates of antimicrobial pre- 300
 scription fills [adjusted incidence rate ratio (aIRR), 1.34 301
 (95% CI 1.33–1.34)], incident infections diagnosed in 302
 specialist care [adjusted hazard ratio (aHR) 1.28 (95% 303
 CI 1.27–1.29)], and infection-related mortality [aHR 304
 1.15 (95% CI 1.05–1.25)] [12]. Moreover, a large retro- 305
 spective Danish population-base cohort ($n = 776,657$) 306
 found associations between antibiotic exposure during 307
 pregnancy and childhood infection-related hospitaliza- 308
 tion [HR 1.18 (95% CI 1.17–1.19)] [13]. Another Danish 309
 prospective cohort study ($n = 700$), observed increased 310
 risk of otitis media in children exposed to antibiotics 311
 during pregnancy [aHR 1.30 (95% CI 1.04–1.63)]. The 312
 authors found an incremental risk with each additional 313
 in utero antibiotic treatment [28]. A cohort study from 314

	No. of Patients		No. of Outcomes		OR (95% CI)
	Exposed	Unexposed	Exposed	Unexposed	
Beta-lactam bacterials, penicillins	740216	1713120	42811	75044	1.14 (1.13-1.16)
Amoxicillin	628609	1713120	36486	75044	1.15 (1.13-1.16)
Amoxicillin and beta-lactamase inhibitor	157842	1713120	9636	75044	1.18 (1.16-1.21)
Cloxacillin	6938	1713120	437	75044	1.18 (1.07-1.30)
Pivmecillinam	9214	1713120	463	75044	1.13 (1.03-1.25)
Other beta-lactam antibacterials	188930	1713120	11441	75044	1.17 (1.14-1.19)
Cefixime	116798	1713120	7070	75044	1.18 (1.15-1.21)
Cefpodoxime	54180	1713120	3347	75044	1.18 (1.13-1.22)
Cefuroxime	13526	1713120	807	75044	1.14 (1.06-1.23)
Other antibacterials	260296	1713120	14264	75044	1.11 (1.09-1.14)
Fosfomycin	170426	1713120	9226	75044	1.11 (1.09-1.14)
Metronidazole	63075	1713120	3522	75044	1.13 (1.09-1.17)
Nitrofurantoin	38980	1713120	2249	75044	1.13 (1.08-1.18)
Macrolides and streptogramins	172496	1713120	10109	75044	1.14 (1.11-1.16)
Spiramycin	48744	1713120	2904	75044	1.15 (1.10-1.19)
Azithromycin	37493	1713120	2142	75044	1.13 (1.08-1.19)
Josamycin	24474	1713120	1461	75044	1.14 (1.07-1.20)
Roxithromycin	13071	1713120	824	75044	1.20 (1.12-1.29)
Clarithromycin	11803	1713120	762	75044	1.22 (1.13-1.31)
Erythromycin	11633	1713120	682	75044	1.15 (1.07-1.25)
Pristinamycin	34022	1713120	1970	75044	1.13 (1.07-1.18)
Quinolone antibacterials	29442	1713120	1766	75044	1.15 (1.10-1.21)
Ofloxacin	8340	1713120	525	75044	1.22 (1.11-1.33)
Ciprofloxacin	7522	1713120	416	75044	1.09 (0.99-1.20)
Norfloxacin	6879	1713120	425	75044	1.17 (1.06-1.29)
Combinations of antibacterials	23231	1713120	1473	75044	1.19 (1.13-1.26)
Spiramycin and metronidazole	23189	1713120	1470	75044	1.19 (1.13-1.26)
Tetracyclines	15334	1713120	790	75044	1.00 (0.93-1.08)
Doxycycline	12330	1713120	628	75044	0.99 (0.92-1.08)
Sulfonamides and trimethoprim	7232	1713120	419	75044	1.12 (1.01-1.23)
Sulfamethoxazole and trimethoprim	6911	1713120	405	75044	1.13 (1.02-1.25)

Fig. 3 Odds ratio (OR) for serious infections in infants according to classes of maternal systemic antibiotics. The graph shows the result for the adjusted analyses based on logistic regression models. Pre-selected covariates were employed to account for all potential confounders, including sex, mode of birth, calendar year, and season of birth. Age at the start of pregnancy, comorbidities (hypertension,

severe epilepsy, asthma, and depression), history of systemic antibiotic exposure the year before pregnancy, the number of distinct maternal comedications during pregnancy, outpatient visits before and during pregnancy, hospitalizations before and during pregnancy, French socioeconomic deprivation index (Fdep), and enrollment in complementary universal health insurance were also considered

Table 2 ORs and 95% CIs for number of serious infections during the first year of life among infants exposed 1, 2, or ≥ 3 times to antibiotic treatments during pregnancy

Number of antibiotic treatments during pregnancy	Unadjusted OR (95% CI)	Adjusted OR (95% CI)
1 versus 0 antibiotic cure	1.20 (1.18–1.22)	1.09 (1.07–1.10)
2 versus 0 antibiotic cure	1.38 (1.35–1.40)	1.17 (1.14–1.19)
≥ 3 versus 0 antibiotic cure	1.55 (1.52–1.59)	1.21 (1.19–1.24)

CI confidence interval

315 Portugal ($n = 7459$) showed a significant association
 316 between prenatal antibiotic exposure and tonsillitis in
 317 the first 4 years of life; associations with other sites
 318 of infections were not significant [22]. Furthermore, a
 319 Korean retrospective cohort study ($n = 265$) observed
 320 that maternal exposure to antibiotics during pregnancy

was associated with community-acquired urinary tract
 infection caused by extended-spectrum beta-lactamase
 (ESBL)-positive bacteria in offspring [30]. Although
 these studies vary in terms of study designs, outcomes
 assessed, and the timing of infection occurrences, col-
 lectively they have all provided evidence supporting a

△ Adis

327 plausible association between antibiotic exposure during
328 pregnancy and infectious events in early childhood. In
329 comparison to these studies, our findings are consistent
330 with the observed associations between prenatal antibi-
331 otic exposure and infectious events in early childhood,
332 further contributing to the accumulating evidence in sup-
333 port of this association.

334 4.2 Pathophysiological Hypotheses

335 Infections are common in infants and mainly concern
336 upper and lower airways infections [3, 4, 28]. Early
337 childhood is marked by the continuous stimulation of
338 the immune system by new infectious agents, leading
339 to innate and adaptative immunity [41–43]. While some
340 causes of immunocompromisation or epidemic context
341 are readily identifiable, the complex interplay of genetic
342 and environmental factors that contribute to heteroge-
343 neity in susceptibility to infections is not fully under-
344 stood. Genetic factors are likely to play a significant role
345 in determining individual susceptibility to infections
346 [5–10]. While the profound impact of antibiotics on the
347 microbiota is well established, ongoing debates surround
348 the existence of a fetal microbiome [14, 17, 18]. Some
349 suggest the initiation of fetal microbial colonization
350 in utero, with perinatal exposures considered potential
351 determinants of the infant microbiome [19]. Controvers-
352 ies persist regarding the translocation of maternal dys-
353 biosis to the fetus and its potential modification of the
354 ongoing fetal immunological development, influencing
355 susceptibility to serious infections in early life [19, 28,
356 44–46]. We found associations with all sites of infections
357 and all classes of antibiotics, regardless the trimester of
358 exposure. Therefore, regarding the effect of antibiotics
359 on the microbiota, these findings point to a non-specific
360 innate immune response in early life when immune adap-
361 tive responses are developing [47–49]. Changes on the
362 microbial ecology could be long-lasting, and as a result
363 influence the fetal microbiota and subsequent immune
364 maturation. These changes could also be related to the
365 development of immune-mediated diseases in offspring
366 such as asthma [50–52]. Besides non-specific innate
367 immune alterations, it has been shown that baseline gut
368 microbiota composition was associated with serological
369 immunoglobulin G responses to vaccination and vac-
370 cine response [53]. T and B cell repertoires are shaped
371 by mucosal or systemic microbiota, thereby regulat-
372 ing responses to vaccination. Thus, antibiotic-induced
373 changes in the microbiota may also modulate humoral
374 immunity and response to vaccination in offspring. This
375 process could be involved in the observed risk of serious
376 infections during the first year of life.

4.3 Public Health Considerations

Pregnancy is typically considered an exclusion criterion in
clinical trials during the drug development process due to
ethical concerns, as fetal safety cannot be guaranteed. How-
ever, a vast majority of women take medications at least once
during pregnancy [23–25, 54]. In France, antibiotic prescrip-
tions during pregnancy are common, with approximately
one out of two pregnancies being concerned, as observed in
our study and other studies [23–25]. Our study, as well as
previously published studies, found an association between
prenatal exposure to systemic antibiotics and serious infec-
tious events in early infancy. Given the weak observed
associations and the uncertainty in establishing causality,
the potential impact on public health should remain minor,
even with a large number of pregnant women exposed to
systemic antibiotics. However, the long-term consequences
of antibiotic exposure during fetal life on infectious risk dur-
ing childhood are not currently known.

4.4 Strengths and Limitations

This study encompasses several strengths and limitations.
Claim databases are initially not designed for research pur-
poses. However, these databases can provide a large cohort
of patients, who can be used to assess physiopathological
hypotheses. Moreover, it is based on a national claim data-
base which encompasses about 99% of the French popula-
tion, enabling the creation of large cohorts. Also, our study
has been adjusted for numerous potential confounders at
patient level, such as sociodemographic data, specific
medical conditions, or other drug exposures. Furthermore,
as data on drug exposure was gathered prospectively on
the basis of filled systemic antibiotic prescriptions, we
avoided recall bias. An ad hoc analysis of infants deceased
between 0 and 3 months of life showed that there were
no significant differences between the characteristics of
this group and those of the infants included in the cohort,
ruling out a survival bias (eTable 9 in the Supplement).
Finally, ICD-10 codes used to identify hospitalizations
related to serious infections were previously validated
[35, 36].

Our study also presents some limitations. First, exposure
to systemic antibiotics relied on filled antibiotic prescrip-
tions in ambulatory care. Although pregnant women exhib-
ited a high compliance rate in taking antibiotics (about 90%)
[55], exposure may be overestimated in our study, especially
when antibiotics are prescribed for preventive purposes.
Moreover, as data on antibiotics administered in hospi-
tal—especially during delivery—were not available, our
study could not take them into account. Also, we excluded
women hospitalized for infections during pregnancy. This
decision was driven by the dual consideration of mitigating

427 potential biases associated with severe maternal infections
 428 and the unavailability of detailed information on antibiotics
 429 administered in the hospital setting. Second, as this data-
 430 base is originally not designed for research purposes, risk
 431 of misclassification bias is minimized but may still remain.
 432 Furthermore, breastfeeding status, known for its protective
 433 effects against infections requiring hospitalizations, could
 434 not be included in our study due to its absence in the SNDS
 435 [56, 57]. Similarly, other potential confounding factors such
 436 as parity, daycare attendance, smoking habits, and alcohol or
 437 other substance abuse are not available in this database. It is
 438 important to acknowledge that the absence of data on these
 439 factors may impact the comprehensive understanding of the
 440 observed association. Nevertheless, in line with our findings,
 441 variables such as caesarean section, infant's sex, antibiotic
 442 exposure before pregnancy, or maternal asthma diagnosis
 443 have already been reported in the literature as potential con-
 444 founders toward the risk of serious infections, and were used
 445 for adjustments [12, 13, 58–60]. While we have made efforts
 446 to account for variations in infection sites in our study, it is
 447 essential to acknowledge that the complexity of infection
 448 types and sites may still introduce some level of uncertainty
 449 in attributing the observed risk solely to antibiotic use during
 450 pregnancy. Also, while we recognize the possibility of con-
 451 founding by indication, it is important to note that our study
 452 lacks data on specific indications for antibiotic prescriptions,
 453 hindering our ability to directly address this limitation. We
 454 recognize the importance of considering these factors in
 455 future research to further explore the potential impact of
 456 confounding on our observed associations.

457 5 Conclusions

458 Our study revealed that the use of antibiotics during preg-
 459 nancy is common, and significant associations have been
 460 found between prenatal exposure to systemic antibiotics and
 461 serious infections in offspring during their first year of life.
 462 While our findings underscore the importance of considering
 463 potential risks associated with antibiotic use during preg-
 464 nancy, it is essential to interpret them within the context of
 465 inherent limitations, including the possibility of confound-
 466 ing and biases. Caution should be exercised in extrapolating
 467 these results, and as such, causation cannot be established.
 468 Further research is warranted to explore potential causal
 469 mechanisms. Practitioners should adhere to prevailing clinical
 470 guidelines, and individual decisions regarding antibiotic
 471 use during pregnancy should be made in consultation with
 472 healthcare providers, considering the overall health of both
 473 the mother and the child.

474 **Supplementary Information** The online version contains supplemen-
 475 tary material available at <https://doi.org/10.1007/s40264-024-01401-z>.

Declarations

Funding No funding was received for conducting this study.

Conflict of interest All authors have no example conflicts of interest to disclose.

Availability of data and material Data sharing is not applicable to this article, as the datasets used are based on pseudoanonymized data that are protected by agreements with the French Data Protection Commission (CNIL; *Commission Nationale de l'Informatique et Liberté*).

Ethics approval This study was approved by the French Data Protection Commission (CNIL; *Commission Nationale de l'Informatique et Liberté*; agreement DE-2015-192) and the French Committee for the Protection of Healthcare Data (CERES; *Comité spécifique de Recherche sur les Données de Santé*). In agreements with French regulations, observational studies conducted on anonymous medico-administrative data do not require an ethics committee approval.

Consent to participate Not applicable.

Consent for publication Not applicable.

Code availability Code is available upon reasonable request to the authors.

Author contributions M. Tisseyre conceptualized and designed the study, collected data, carried out the initial analyses, analyzed the results, drafted the initial manuscript, and critically revised the manuscript. M. Collier designed the data collection instruments, carried out the initial analyses, and critically reviewed the manuscript. N. Beeker designed the data collection instruments and critically reviewed the manuscript. F. Kaguelidou and JM. Treluyer reviewed the study design, analyzed the results, and critically reviewed the manuscript for important intellectual content. L. Chouchana conceptualized and designed the study, analyzed the results, drafted the initial manuscript, and critically reviewed and revised the manuscript. All authors approved the final manuscript as submitted and agree to be accountable for all aspects of the work.

References

1. Sinha A, Yokoe D, Platt R. Epidemiology of neonatal infections: experience during and after hospitalization. *Pediatr Infect Dis J*. 2003;22(3):244–50. <https://doi.org/10.1097/01.inf.0000055060.32226.8a>.
2. Ferreras-Antolín L, Oligbu G, Okike IO, Ladhani S. Infection is associated with one in five childhood deaths in England and Wales: analysis of national death registrations data, 2013–15. *Arch Dis Child*. 2020;105(9):857–63. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2019-318001>.
3. Troeger C, Blacker B, Khalil IA, Rao PC, Cao J, Zimsen SRM, et al. Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of lower respiratory infections in 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Infect Dis*. 2018;18(11):1191–210. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30310-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30310-4).
4. Tregoning JS, Schwarze J. Respiratory viral infections in infants: causes, clinical symptoms, virology, and immunology. *Clin Microbiol Rev*. 2010;23(1):74–98. <https://doi.org/10.1128/CMR.00032-09>.



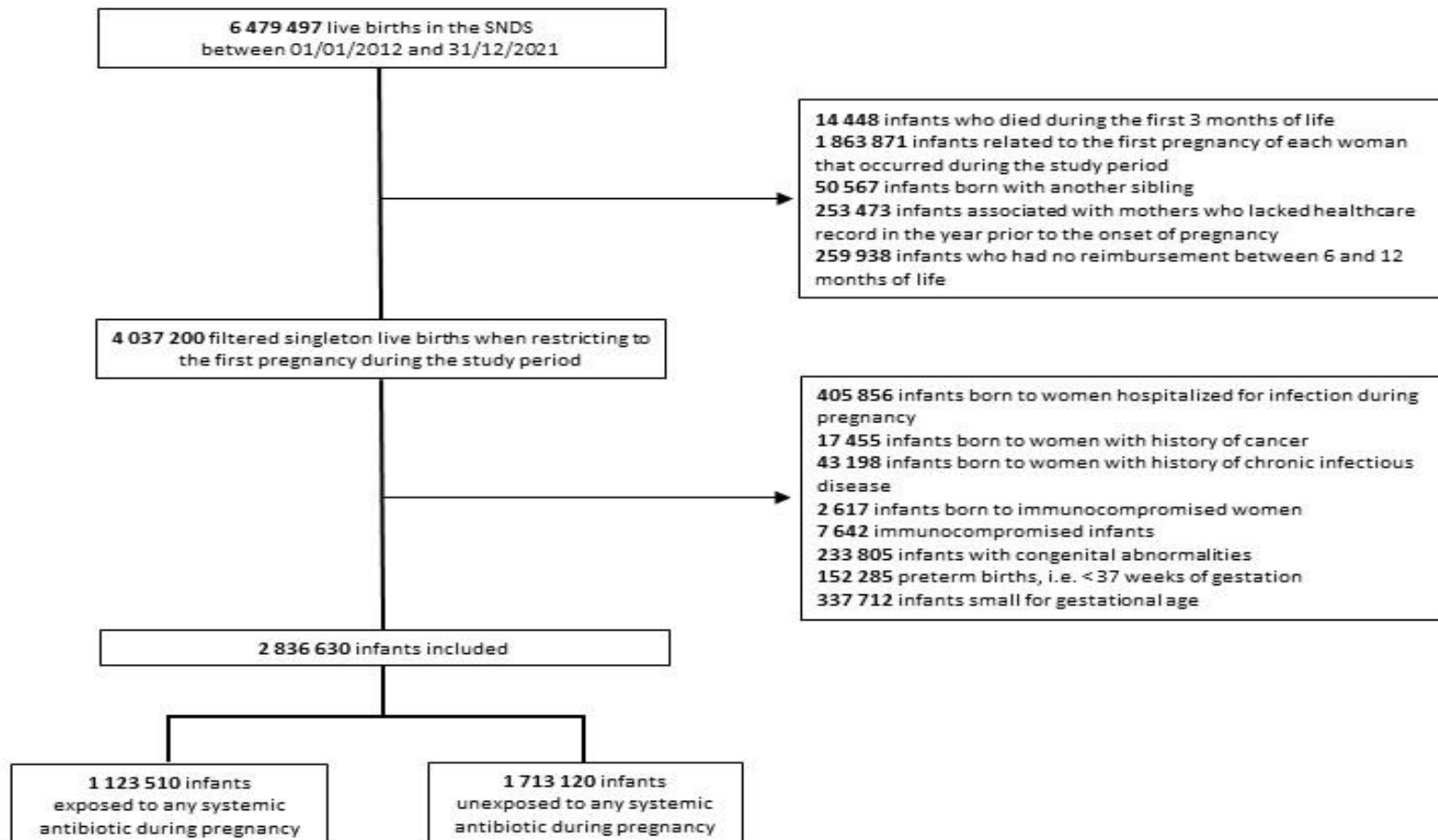
- 528 5. Behrooz L, Balekian DS, Faridi MK, Espinola JA, Townley LP, Camargo CA. Prenatal and postnatal tobacco smoke exposure and risk of severe bronchiolitis during infancy. *Respir Med.* 2018;140:21–6. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2018.05.013>.
- 530 6. Bush NR, Savitz J, Coccia M, Jones-Mason K, Adler N, Boyce WT, et al. Maternal stress during pregnancy predicts infant infectious and noninfectious illness. *J Pediatr.* 2021;228:117–125.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2020.08.041>.
- 532 7. Gauthier TW, Drews-Botsch C, Falek A, Coles C, Brown LAS. Maternal alcohol abuse and neonatal infection. *Clin Exp Res.* 2005;29(6):1035–43. <https://doi.org/10.1097/01.alc.0000167956.28160.5c>.
- 534 8. Goshen S, Novack L, Erez O, Yitshak-Sade M, Kloog I, Shtein A, et al. The effect of exposure to particulate matter during pregnancy on lower respiratory tract infection hospitalizations during first year of life. *Environ Health.* 2020;19(1):90. <https://doi.org/10.1186/s12940-020-00645-3>.
- 542 9. Miller JE, Goldacre R, Moore HC, Zeltzer J, Knight M, Morris C, et al. Mode of birth and risk of infection-related hospitalisation in childhood: a population cohort study of 7.17 million births from 4 high-income countries. *PLoS Med.* 2020;17(11): e1003429. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003429>.
- 546 10. Tsao NW, Sayre EC, Hanley G, Sadatsafavi M, Lynd LD, Marra CA, et al. Risk of preterm delivery and small-for-gestational-age births in women with autoimmune disease using biologics before or during pregnancy: a population-based cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(6):869–74. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-213023>.
- 552 11. Williams EJ, Embleton ND, Bythell M, Ward Platt MP, Bergrington JE. The changing profile of infant mortality from bacterial, viral and fungal infection over two decades. *Acta Paediatr.* 2013;102(10):999–1004. <https://doi.org/10.1111/apa.12341>.
- 558 12. Nakitanda AO, Kieler H, Odsbu I, Rhedin S, Almqvist C, Pasternak B, et al. In-utero antibiotic exposure and subsequent infections in infancy: a register-based cohort study with sibling analysis. *Am J Obstet.* 2023;5(4): 100860. <https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2023.100860>.
- 562 13. Miller JE, Wu C, Pedersen LH, de Klerk N, Olsen J, Burgner DP. Maternal antibiotic exposure during pregnancy and hospitalization with infection in offspring: a population-based cohort study. *Int J Epidemiol.* 2018;47(2):561–71. <https://doi.org/10.1093/ije/dyx272>.
- 566 14. Zhou P, Zhou Y, Liu B, Jin Z, Zhuang X, Dai W, et al. Perinatal antibiotic exposure affects the transmission between maternal and neonatal microbiota and is associated with early-onset sepsis. *mSphere.* 2020;5(1):e00984-e1019. <https://doi.org/10.1128/mSphere.00984-19>.
- 572 15. Jess T, Morgen CS, Harpsøe MC, Sørensen TIA, Ajslev TA, Antvorskov JC, et al. Antibiotic use during pregnancy and childhood overweight: a population-based nationwide cohort study. *Sci Rep.* 2019;9(1):11528. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-48065-9>.
- 576 16. Korpela K, Dikareva E, Hanski E, Kolho KL, de Vos WM, Salonen A. Cohort profile: Finnish health and early life microbiota (HELMi) longitudinal birth cohort. *BMJ Open.* 2019;9(6): e028500. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-028500>.
- 582 17. Stearns JC, Simioni J, Gunn E, McDonald H, Holloway AC, Thabane L, et al. Intrapartum antibiotics for GBS prophylaxis alter colonization patterns in the early infant gut microbiome of low risk infants. *Sci Rep.* 2017;7(1):16527. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-16606-9>.
- 588 18. Gonzalez-Perez G, Hicks AL, Tekieli TM, Radens CM, Williams BL, Lamoué-Smith ESN. Maternal antibiotic treatment impacts development of the neonatal intestinal microbiome and antiviral immunity. *J Immunol.* 2016;196(9):3768–79. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1502322>.
- 594 19. Collado MC, Rautava S, Aakko J, Isolauri E, Salminen S. Human gut colonisation may be initiated in utero by distinct microbial communities in the placenta and amniotic fluid. *Sci Rep.* 2016;6(1):23129. <https://doi.org/10.1038/srep23129>.
- 596 20. Rutayisire E, Huang K, Liu Y, Tao F. The mode of delivery affects the diversity and colonization pattern of the gut microbiota during the first year of infants' life: a systematic review. *BMC Gastroenterol.* 2016;16(1):86. <https://doi.org/10.1186/s12876-016-0498-0>.
- 598 21. Kim H, Choe YJ, Cho H, Heo JS. Effect of prenatal antibiotic exposure on neonatal outcomes of preterm infants. *Pediatr Infect Vaccine.* 2021;28(3):149. <https://doi.org/10.14776/piv.2021.28.e21>.
- 600 22. Cunha AJLA, Santos AC, Medronho RA, Barros H. Use of antibiotics during pregnancy is associated with infection in children at four years of age in Portugal. *Acta Paediatr.* 2021;110(6):1911–5. <https://doi.org/10.1111/apa.15733>.
- 602 23. 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):1126–34. <https://doi.org/10.1002/pds.4265>.
- 604 24. Bérand A, Abbas-Chorfa F, Kassai B, Vial T, Nguyen KA, Sheehy O, et al. The French Pregnancy Cohort: medication use during pregnancy in the French population. *PLoS One.* 2019;14(7): e0219095. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0219095>.
- 606 25. Tubiana S, Sibiude J, Herlemont P, et al. Trends in anti-infective use during pregnancy in France between 2010 and 2019: a nationwide population-based study. *Br J Clin Pharmacol.* 2023;89(5):1629–39. <https://doi.org/10.1111/bcp.15638>.
- 608 26. Glasgow TS, Young PC, Wallin J, Kwok C, Stoddard G, Firth S, et al. Association of intrapartum antibiotic exposure and late-onset serious bacterial infections in infants. *Pediatrics.* 2005;116(3):696–702. <https://doi.org/10.1542/peds.2004-2421>.
- 610 27. Wright AJ, Unger S, Coleman BL, Lam PP, McGeer AJ. Maternal antibiotic exposure and risk of antibiotic resistance in neonatal early-onset sepsis: a case-cohort study. *Pediatr Infect Dis J.* 2012;31(11):1206–8. <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e31826b4f9>.
- 612 28. Pedersen TM, Stokholm J, Thorsen J, Mora-Jensen ARC, Bisgaard H. Antibiotics in pregnancy increase children's risk of otitis media and ventilation tubes. *J Pediatr.* 2017;183:153–158.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.12.046>.
- 614 29. Cohen R, Gutvirtz G, Wainstock T, Sheiner E. Maternal urinary tract infection during pregnancy and long-term infectious morbidity of the offspring. *Early Hum Dev.* 2019;136:54–9. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2019.07.002>.
- 616 30. Kim JH, Lee J, Kim DH, Park JY, Lee H, Kang HG, et al. Maternal antibiotic exposure during pregnancy is a risk factor for community-acquired urinary tract infection caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria in infants. *Pediatr Nephrol.* 2022;37(1):163–70. <https://doi.org/10.1007/s00467-021-05163-z>.
- 618 31. 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. <https://doi.org/10.1002/pds.4233>.
- 620 32. Blotière PO, Weill A, Dalichamp M, Billionnet C, Mezzarobba M, Raguideau F, et al. Development of an algorithm to identify pregnancy episodes and related outcomes in health care claims databases: n application to antiepileptic drug use in 4.9 million pregnant women in France. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2018;27(7):763–70. <https://doi.org/10.1002/pds.4556>.
- 622 33. Collins A, Weitkamp JH, Wynn JL. Why are preterm newborns at increased risk of infection? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2018;103(4):F391–4. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2017-313595>.

- 659 34. Ukah UV, Aibibula W, Platt RW, Dayan N, Reynier P, Filion KB. Time-related biases in perinatal pharmacoepidemiology: systematic review of observational studies. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2022;31(12):1228–41. <https://doi.org/10.1002/pds.5504>.
660
661
662
663 35. Sahli L, Lapeyre-Mestre M, Derumeaux H, Moulis G. Positive predictive values of selected hospital discharge diagnoses to identify infections responsible for hospitalization in the French national hospital database. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2016;25(7):785–9. <https://doi.org/10.1002/pds.4006>.
664
665
666
667 36. Meyer A, Taine M, Drouin J, Weill A, Carbonnel F, Dray-Spira R. Serious infections in children born to mothers with inflammatory bowel disease with in utero exposure to thiopurines and anti-tumor necrosis factor. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2022;20(6):1269–1281.e9. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2021.07.028>.
668
669
670
671
672 37. Prevention of group B streptococcal early-onset disease in newborns: ACOG Committee Opinion, number 797. *Obstet Gynecol.* 2020;135(2):e51–72. <https://doi.org/10.1097/AOG.00000000000003668> (Erratum in: *Obstet Gynecol.* 2020;135(4):978–979. PMID: 31977795).
673
674
675
676
677 38. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). Antibiotics for Early-Onset Neonatal Infection: Antibiotics for the Prevention and Treatment of Early-Onset Neonatal Infection. London: RCOG Press;2012 Aug. (PMID: 23346609).
678
679
680
681 39. Palosse-Cantaloube L, Hurault-Delarue C, Beau AB, Montastruc JL, Lacroix I, Damase-Michel C. Risk of infections during the first year of life after in utero exposure to drugs acting on immunity: population-based cohort study. *Pharmacol Res.* 2016;113:557–62. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2016.09.028>.
682
683
684
685
686
687 40. Ghosn W. Indicateurs écologiques synthétiques du niveau socio-économique pour la recherche en Santé. 2018. https://www.cepidc.inserm.fr/sites/default/files/2020-11/Note_indices_socio_eco-2.pdf. Accessed 25 June 2023.
688
689
690
691 41. Albrecht M, Arek PC. Vertically transferred immunity in neonates: mothers, mechanisms and mediators. *Front Immunol.* 2020;11:555. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00555>.
692
693
694 42. Levy O. Innate immunity of the newborn: basic mechanisms and clinical correlates. *Nat Rev Immunol.* 2007;7(5):379–90. <https://doi.org/10.1038/nri2075>.
695
696
697 43. Ygberg S, Nilsson A. The developing immune system—from foetus to toddler: developing immune system from foetus to toddler. *Acta Paediatr.* 2012;101(2):120–7. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2011.02494.x>.
698
699
700
701 44. Nyangahu DD, Jaspán HB. Influence of maternal microbiota during pregnancy on infant immunity. *Clin Exp Immunol.* 2019;198(1):47–56. <https://doi.org/10.1111/cei.13331>.
702
703
704 45. Romano-Keeler J, Weitkamp JH. Maternal influences on fetal microbial colonization and immune development. *Pediatr Res.* 2015;77(1–2):189–95. <https://doi.org/10.1038/pr.2014.163>.
705
706
707 46. Mueller NT, Bakacs E, Combellick J, Grigoryan Z, Dominguez-Bello MG. The infant microbiome development: mom matters. *Trends Mol Med.* 2015;21(2):109–17. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2014.12.002>.
708
709
710
711 47. Mishra A, Lai GC, Yao LJ, Aung TT, Shental N, Rotter-Maskowitz A, et al. Microbial exposure during early human development primes fetal immune cells. *Cell.* 2021;184(13):3394–3409.e20. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.04.039>.
712
713
714
715 48. Rackaityte E, Halkias J. Microbial exposure during early human development primes fetal immune cells. *Front Immunol.* 2020;11:588. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00588>.
716
717
49. Goenka A, Kollmann T. Development of immunity in early life. *J Infect.* 2015;71(Suppl1):S112–20. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2015.04.027>.
718
719
720
721 50. Loewen K, Monchka B, Mahmud SM, 't Jong G, Azad MB. Prenatal antibiotic exposure and childhood asthma: a population-based study. *Eur Respir J.* 2018;52(1):1702070. <https://doi.org/10.1183/13993003.02070-2017>.
722
723
724
725 51. Wu P, Feldman AS, Rosas-Salazar C, James K, Escobar G, Gebretsadik T, et al. Relative importance and additive effects of maternal and infant risk factors on childhood asthma. *PLoS One.* 2016;11(3): e0151705. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0151705>.
726
727
728
729 52. Stokholm J, Sevelsted A, Bønnelykke K, Bisgaard H. Maternal propensity for infections and risk of childhood asthma: a registry-based cohort study. *Lancet Respir Med.* 2014;2(8):631–7. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(14\)70152-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(14)70152-3).
730
731
732
733 53. Ng SC, Peng Y, Zhang L, Mok CK, Zhao S, Li A, et al. Gut microbiota composition is associated with SARS-CoV-2 vaccine immunogenicity and adverse events. *Gut.* 2022;71(6):1106–16. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2021-326563>.
734
735
736
737 54. Lacroix I, Damase-Michel C, Lapeyre-Mestre M, Montastruc J. Prescription of drugs during pregnancy in France. *Lancet.* 2000;356(9243):1735–6. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)03209-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)03209-8).
738
739
740
741 55. de Jonge L, de Walle HEK, de Jong-van den Berg LTW, van Langen IM, Bakker MK. Actual use of medications prescribed during pregnancy: a cross-sectional study using data from a population-based congenital anomaly registry. *Drug Saf.* 2015;38(8):737–47. <https://doi.org/10.1007/s40264-015-0302-z>.
742
743
744
745 56. Stordal K, Lundeby KM, Brantsæter AL, Haugen M, Nakstad B, Lund-Blix NA, et al. Breast-feeding and Infant Hospitalization for Infections: large cohort and sibling analysis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017;65(2):225–31. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001539>.
746
747
748
749 57. Victora CG, Bahl R, Barros AJD, França GVA, Horton S, Krausevec J, et al. Breastfeeding in the 21st century: epidemiology, mechanisms, and lifelong effect. *Lancet.* 2016;387(10017):475–90. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01024-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01024-7).
750
751
752
753 58. Tsao NW, Lynd LD, Sayre EC, Sadatsafavi M, Hanley G, De Vera MA. Use of biologics during pregnancy and risk of serious infections in the mother and baby: a Canadian population-based cohort study. *BMJ Open.* 2019;9(2): e023714. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-023714>.
754
755
756
757 59. Muenchhoff M, Goulder PJR. Sex differences in pediatric infectious diseases. *J Infect Dis.* 2014;209(suppl 3):S120–6. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiu232>.
758
759
760
761 60. Carroll KN, Gebretsadik T, Minton P, Woodward K, Liu Z, Miller EK, et al. Influence of maternal asthma on the cause and severity of infant acute respiratory tract infections. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129(5):1236–42. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.01.045>.
762
763
764
765
766
767
768
- Springer Nature or its licensor (e.g. a society or other partner) holds exclusive rights to this article under a publishing agreement with the author(s) or other rightsholder(s); author self-archiving of the accepted manuscript version of this article is solely governed by the terms of such publishing agreement and applicable law.
769
770
771
772
773

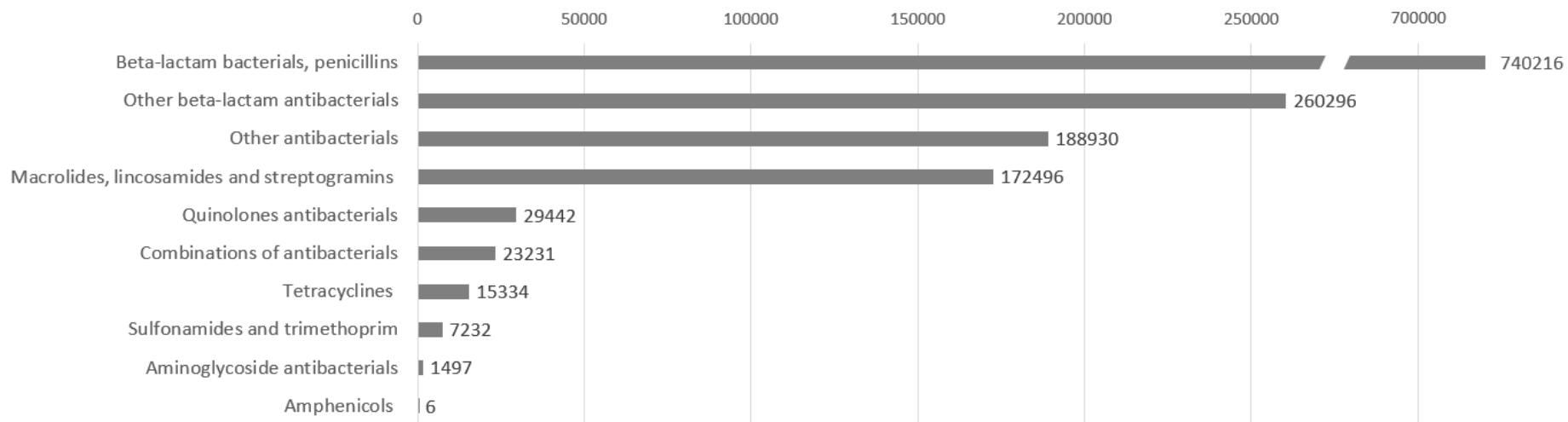


eFigures

eFigure 1 – Cohort flowchart

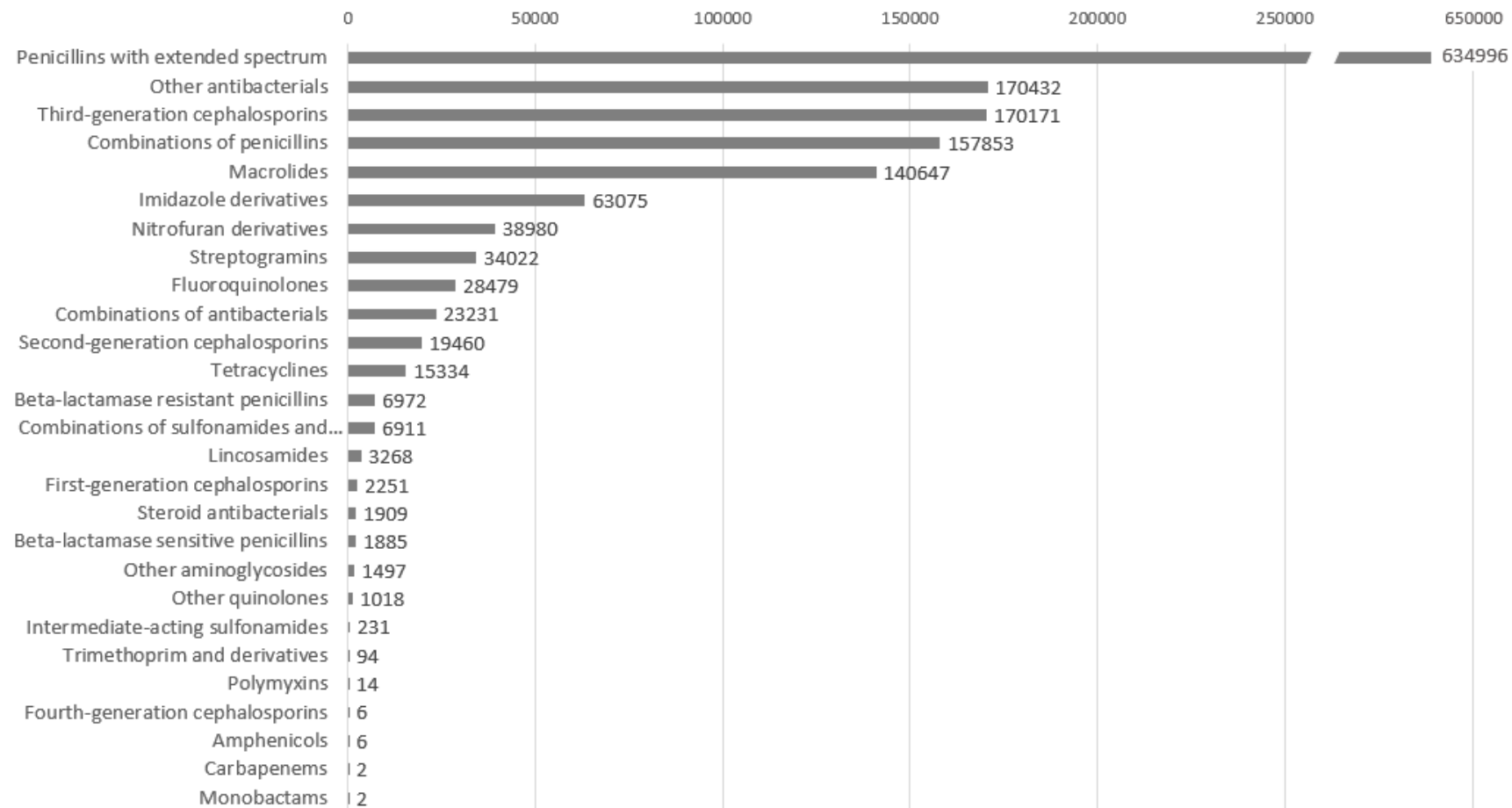


eFigure 2 – Number of filled systemic antibiotic prescription during pregnancy – categorized by ATC3



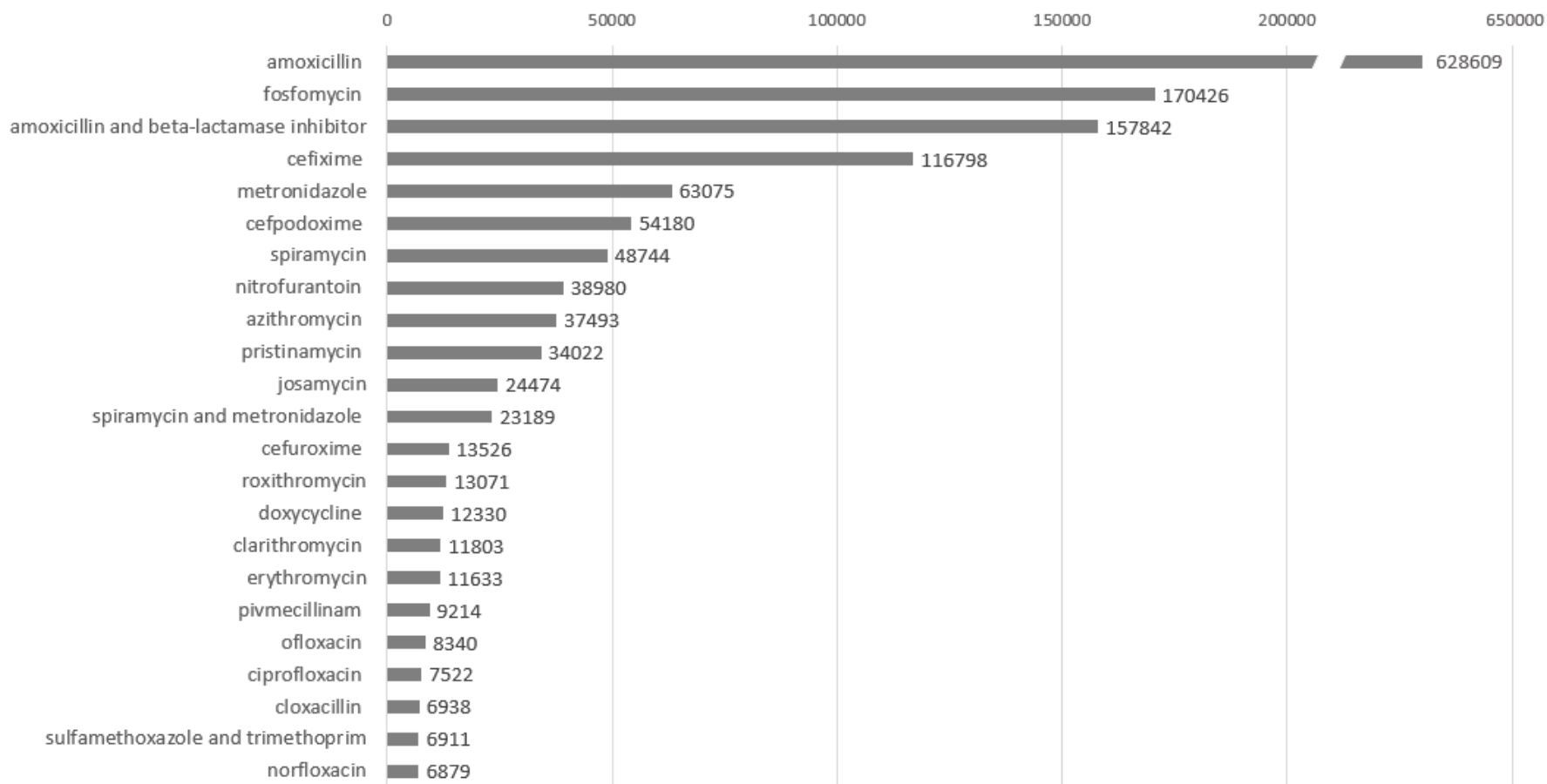
Filled systemic antibiotic prescriptions in the SNDS correspond to reimbursed antibiotics in community or retail pharmacies but not hospital pharmacies. As such, it does not concern systemic antibiotics that would have been received during hospitalization.

eFigure 3 – Number of filled systemic antibiotic prescription during pregnancy – categorized by ATC4



Filled systemic antibiotic prescriptions in the SNDS correspond to reimbursed antibiotics in community or retail pharmacies but not hospital pharmacies. As such, it does not concern systemic antibiotics that would have been received at hospitals

eFigure 4 – Number of filled systemic antibiotic prescription during pregnancy – categorized by ATC5 – cut below 5,000 exposures



Filled systemic antibiotic prescriptions in the SNDS correspond to reimbursed antibiotics in community or retail pharmacies but not hospital pharmacies. As such, it does not concern systemic antibiotics that would have been received at hospitals

eFigure 5 – Odds Ratio (OR) for Serious Infections in Infants According to Maternal Exposure to Systemic Antibiotics During Pregnancy – Analyses Based On ATC3 and ATC4 levels – Univariate Logistic Regression Models

	No. of Patients		No. of Outcomes		OR (95% CI)
	Exposed	Unexposed	Exposed	Unexposed	
Beta-lactam bacterials, penicillins	740216	1713120	42811	75044	1.34 (1.32-1.36)
Penicillins with extended spectrum	634966	1713120	36790	75044	1.34 (1.33-1.36)
Combinations of penicillins, incl. beta-lactamase inhibitors	157853	1713120	9637	75044	1.42 (1.39-1.45)
Beta-lactamase resistant penicillins	6972	1713120	442	75044	1.48 (1.34-1.63)
Other beta-lactam antibacterials	188930	1713120	11441	75044	1.41 (1.38-1.44)
Third-generation cephalosporins	170171	1713120	10342	75044	1.41 (1.38-1.44)
Second-generation cephalosporins	19460	1713120	1152	75044	1.37 (1.29-1.46)
Other antibacterials	260296	1713120	14264	75044	1.27 (1.24-1.29)
Other antibacterials	170432	1713120	9226	75044	1.25 (1.22-1.28)
Imidazole derivatives	63075	1713120	3522	75044	1.29 (1.25-1.34)
Nitrofurans derivatives	38980	1713120	2249	75044	1.34 (1.28-1.40)
Macrolides and streptogramins	172496	1713120	10109	75044	1.36 (1.33-1.39)
Macrolides	140647	1713120	8308	75044	1.37 (1.34-1.40)
Streptogramins	34022	1713120	1970	75044	1.34 (1.28-1.40)
Quinolone antibacterials	29442	1713120	1766	75044	1.39 (1.33-1.46)
Fluoroquinolones	28479	1713120	1714	75044	1.40 (1.33-1.47)
Combinations of antibacterials	23231	1713120	1473	75044	1.48 (1.40-1.56)
Combinations of antibacterials	23231	1713120	1473	75044	1.48 (1.40-1.56)
Tetracyclines	15334	1713120	790	75044	1.19 (1.10-1.27)
Tetracyclines	15334	1713120	790	75044	1.19 (1.10-1.27)
Sulfonamides and trimethoprim	7232	1713120	419	75044	1.34 (1.22-1.48)
Combinations of sulfonamides and trimethoprim, incl. Derivatives	6911	1713120	405	75044	1.36 (1.23-1.50)

Analyses unadjusted with logistic regression models, using SNDS data from 2013 to 2017.

Classes of antibiotics in bold print correspond to ATC3 levels, classes of antibiotics in regular print correspond to ATC4 levels. .

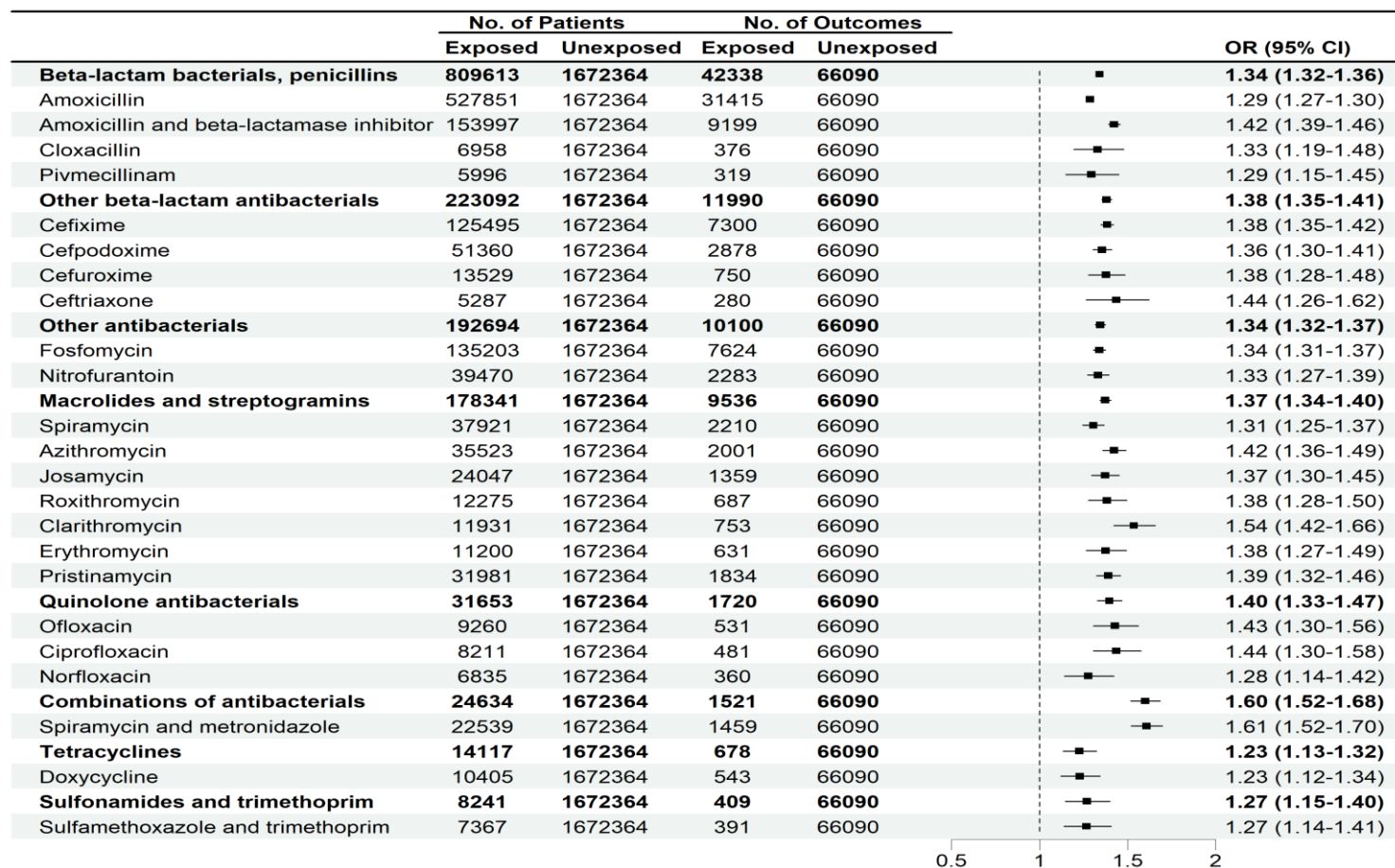
eFigure 6 – Odds Ratio (OR) for Serious Infections in Infants According to Maternal Exposure to Systemic Antibiotics During Pregnancy – Analyses Based On ATC3 and ATC4 levels – Multivariate Logistic Regression Models

	No. of Patients		No. of Outcomes		OR (95% CI)
	Exposed	Unexposed	Exposed	Unexposed	
Beta-lactam bacterials, penicillins	740216	1713120	42811	75044	1.14 (1.13-1.16)
Penicillins with extended spectrum	634966	1713120	36790	75044	1.15 (1.13-1.16)
Combinations of penicillins, incl. beta-lactamase inhibitors	157853	1713120	9637	75044	1.18 (1.16-1.21)
Beta-lactamase resistant penicillins	6972	1713120	442	75044	1.19 (1.08-1.31)
Other beta-lactam antibacterials	188930	1713120	11441	75044	1.17 (1.14-1.19)
Third-generation cephalosporins	170171	1713120	10342	75044	1.18 (1.15-1.20)
Second-generation cephalosporins	19460	1713120	1152	75044	1.11 (1.04-1.18)
Other antibacterials	260296	1713120	14264	75044	1.11 (1.09-1.14)
Other antibacterials	170432	1713120	9226	75044	1.11 (1.09-1.14)
Imidazole derivatives	63075	1713120	3522	75044	1.13 (1.09-1.17)
Nitrofurans derivatives	38980	1713120	2249	75044	1.13 (1.08-1.18)
Macrolides and streptogramins	172496	1713120	10109	75044	1.14 (1.11-1.16)
Macrolides	140647	1713120	8308	75044	1.14 (1.12-1.17)
Streptogramins	34022	1713120	1970	75044	1.13 (1.07-1.18)
Quinolone antibacterials	29442	1713120	1766	75044	1.15 (1.10-1.21)
Fluoroquinolones	28479	1713120	1714	75044	1.16 (1.10-1.22)
Combinations of antibacterials	23231	1713120	1473	75044	1.19 (1.13-1.26)
Combinations of antibacterials	23231	1713120	1473	75044	1.19 (1.13-1.26)
Tetracyclines	15334	1713120	790	75044	1.00 (0.93-1.08)
Tetracyclines	15334	1713120	790	75044	1.00 (0.93-1.08)
Sulfonamides and trimethoprim	7232	1713120	419	75044	1.12 (1.01-1.23)
Combinations of sulfonamides and trimethoprim, incl. Derivatives	6911	1713120	405	75044	1.13 (1.02-1.25)

Analyses adjusted with logistic regression models, using forward selection of covariates to account for all potential confounders and SNDS data from 2013 to 2017.

Classes of antibiotics in bold print correspond to ATC3 levels, classes of antibiotics in regular print correspond to ATC4 levels

eFigure 7 – Odds Ratio (OR) for Serious Infections in Infants According to Maternal Exposure to Systemic Antibiotics During Pregnancy – Analyses Based On ATC3 and ATC5 levels – Univariate Logistic Regression Models



Analyses unadjusted with logistic regression models, using SNDS data from 2013 to 2017.

Classes of antibiotics in bold print correspond to ATC3 levels, classes of antibiotics in regular print correspond to ATC5 levels

eTables

eTable 1 – ICD-10, ATC, UCD, CIP13 and NABM codes used for identification of women and infants to be excluded from the cohort

Women diagnosed with chronic infectious diseases	
ICD-10 label	ICD-10 codes
Medical history of HIV	Exclusion of infants born from mothers presenting at least one of the following ICD-10 codes the year before the start of pregnancy: B20 – B24, F024, Z21
	Any following ICD-10 codes related to a LTD the year before the start of pregnancy: B20 – B24, F024, Z21
Medical history of Hepatitis B and/or Hepatitis C	Exclusion of infants born from mothers presenting at least one of the following ICD-10 codes the year before the start of pregnancy: B18, I85, K70 – K76, Z944
	Exclusion of infants born from mothers presenting one of the following ICD-10 codes related to a LTD the year before the start of pregnancy: B18, I85, K70 – K76, Z944
Medical history of tuberculosis	Exclusion of infants born from mothers presenting one of the following ICD-10 codes related to a LTD the year before the start of pregnancy: A15 – A19
ATC label	ATC codes
Drugs used to treat HIV	Exclusion of infants born from mothers presenting at least three reimbursed filled prescriptions of any following ATC codes the year before the start of pregnancy: J05AF01, J05AF02, J05AF03, J05AF04, J05AF06, J05AF13, J05AG01, J05AG03, J05AG04, J05AG05, J05AG06, J05AR0, J05AR02, J05AR04, J05AE01, J05AE02, J05AE03, J05AE04, J05AE05, J05AE07, J05AE08, J05AE09, J05AE10, J05AR10, J05AJ01, J05AJ03, J05AR06, J05AR08, J05AR09, J05AR13, J05AR18, J05AR19, J05AR20, J05AR21, J05AR24, J05AX07, J05AX08, J05AX09, J05AX12
Drugs used to treat Hepatitis B and/or Hepatitis C	Exclusion of infants born from mothers presenting at least three reimbursed filled prescriptions of any following ATC codes the year before the start of pregnancy: J05AF08, J05AF10, J05AF11, L03AB05, L03AB09, L03AB10, L03AB11, J05AB04, J05AP01, J05AE11, J05AP02, J05AE12, J05AP03, J05AE14, J05AP51, J05AP55, J05AP56, J05AX, J05AP08, J05AP09, J05AP53, J05AP54
UCD label	UCD codes
Drugs used to treat Hepatitis B and/or Hepatitis C	Exclusion of infants born from mothers presenting at least three reimbursed filled prescriptions of any following UCD codes the year before the start of pregnancy: 9212525, 9212531, 9362992
CIP13 label	CIP13 codes
Drugs used to treat Hepatitis B and/or Hepatitis C	Exclusion of infants born from mothers presenting at least three reimbursed filled prescriptions of any following CIP13 codes the year before the start of pregnancy: 3400935196712, 3400935196941
NABM label	NABM codes
Biological acts performed regarding HIV	Exclusion of infants born from mothers presenting one of the following NABM codes related to biological act the year before the start of pregnancy: 0805, 0806, 1691, 4117, 4122
Biological acts performed regarding Hepatitis B and/or Hepatitis C	Exclusion of infants born from mothers presenting one of the following NABM codes related to biological act the year before the start of pregnancy: 4125, 4124
Women diagnosed with a cancer	
ICD-10 label	ICD-10 codes
Medical history of cancer	Exclusion of infants born from mothers presenting at least one of the following ICD-10 codes (any or primary or related diagnosis) the year before the start of pregnancy: C00 – C26, C30 – C32, C4, C50 – C58, C64 – C69, C7 – C9, D00, D013, D014, D015, D017, D019, D020, D023, D024, D03 – D06, D070 – D073, D09
	Any following ICD-10 codes related to a LTD the year before the start of pregnancy: C00 – C26, C30 – C32, C4, C50 – C58, C64 – C69, C7 – C9, D00 – D07, D09

Immunocompromised women	
ATC label	ATC codes
Immunosuppressants used to treat a mother	Exclusion of infants born from mothers presenting at least three reimbursed filled prescriptions of any following ATC code the year before the start of pregnancy or during pregnancy: L04
UCD label	UCD codes
Rituximab used to treat a mother	Exclusion of infants born from mothers presenting at least one reimbursed filled prescription of any UCD codes the year before the start of pregnancy or during pregnancy: 9197719, 9197702, 9403691, 9423831, 9428165, 9427467, 9427450
Immunocompromised infants	
ICD-10 label	ICD-10 codes
Immunocompromised infants	Exclusion of infants presenting at least one of the following ICD-10 codes: D80 – D84 (serious combined immunodeficiency); T82-T86, Y830, Z94, Z95 (transplants); C00-C97, D00-D09, D37-D48 (malignancies); B20-B24, Z21 (HIV infection)
ATC label	ATC codes
Immunosuppressants used to treat infants	Exclusion of infants presenting at least two reimbursed filled prescriptions of any following ATC code: L04 (immunosuppressants)
UCD label	UCD codes
Rituximab used to treat infants	Exclusion of infants presenting at least one reimbursed filled prescription of any UCD codes: 9197719, 9197702, 9403691, 9423831, 9428165, 9427467, 9427450 (rituximab)
Infants diagnosed with congenital abnormalities	
ICD-10 label	ICD-10 codes
Infants diagnosed with congenital abnormalities	Exclusion of infants presenting at least one of the following ICD-10 codes: Q00 – Q99 (chromosomal abnormalities and congenital malformations); P350, P351, P371 (congenital viral infections associated with malformations)

ICD-10: International Classification of Diseases and Related Health Problems (10th revision); ATC: Anatomical Therapeutic Chemical classification system; UCD: Unité Commune de Dispensation (Common Dispensation Unit); CIP: Code Identifiant de la Présentation (Medicine Identity Code); NABM: Nomenclature des Actes de Biologie Médicale (Nomenclature of Medical Biology Acts); HIV: Human Immunodeficiency Virus; LTD: Long-Term Disease

eTable 2 – List of ICD-10 codes used for serious infections in pregnant women

ICD-10 labels	ICD-10 codes
Pulmonary infections	
Pneumonia	A481, B012, B052, B250, J09-J18
Other acute lower respiratory infections	A37, A420, B39-B40, B44, B45, B583, B59, B953, J20-J22, U04
Lung abscess	J85
Pleural empyema	J86
Gastro-intestinal infections	
Intestinal infectious disease	A00-A09, K238, K93820
Cholangitis	K800-K801, K803-K804, K810, K830, K8700, B258
Liver abscess	K750
Skin and subcutaneous tissue infections	
Erysipelas	A46
Dermatophytosis and other superficial mycoses	B35-B36
Cellulitis and abscesses	J340, L02-L03
Viral infections characterized by skin and mucous membrane lesions	A60, B000-B002, B007-B009, B018-B019, B027-B029, B054-B059, B068-B069, B08-B09
Other local infections of skin, oral tissue, and subcutaneous tissue	A320, A363, A38, B87, K113, K122, L00-L01, L04-L05, L08, L303, M726
Urinary tract infections	
Infectious glomerulopathies	N080, N12
Acute pyelonephritis	N10, N136
Renal abscess	N151
Acute cystitis	N300
Infectious tubulo-interstitial diseases	N160
Other urinary tract infectious pathologies	N220, N290, N291, N33, N34, N390
Gynecological infections	
Breast abscess	N61
infectious conditions of the female pelvic organs	N70-N76, N770, N771
Genitourinary tract infections during pregnancy	O23
Ear, nose and throat infections	
Mastoiditis	H70, H750
Nasopharyngitis	A361
Rhinitis	J00
Sinusitis	J01
Pharyngitis	J02
Pharyngeal, retropharyngeal, and parapharyngeal abscess	J36, J390-J391
Tonsillitis	A360, J03

ICD-10 labels	ICD-10 codes
Laryngitis and epiglottitis	A362, J04, J05, J37
Acute upper respiratory infections of multiple and unspecified sites	A368-A369, J06
Infections of external ear and acute otitis media	B053, H600-H603, H620-H623, H651, H66, H670-H671, H680
Nervous system infections	
Viral meningitis	A87, B003, B010, B021, B051, G020
Bacterial meningitis	A321, A390, G00, G01
Encephalitis and other neurological infections	A80-A86, A88-A89, B004, B011, B020, B022, B050, B060, G021, G028, G04-G07
Musculoskeletal infections	
Infectious arthritis	M00-M01
Infectious spondylopathies	M462, M463, M465, M491-M493
Infectious myositis	M600, M630-M632
Synovitis and tenosynovitis	M650-M651
Osteomyelitis	M86, M901-M902
Ophthalmological infections	
Herpetic ocular infections	B005, B023
Conjunctivitis	B30, B580, H105, H130-H131, H191-H192, H220
Eyelid, lacrimal apparatus and eye orbit infections	H000, H010, H030-H031, H061
Cardiovascular system infections	
Acute infective pericarditis	I301, I320-I321
Acute infective endocarditis	I330
Acute infective myocarditis	I400, I410-I412
Other cardiopathies	I520-I521
Other infections	
Sepsis, systemic inflammatory response syndrome (SIRS) of infectious origin and septic shock	A327, A40-A41, R572, R650-R651
Certain bacterial infections	A20-A28, A34-A35, A421-A44, A480, A482-A49, A66-A79, B950-B952, B954-B958, B96, K670
Viral infections	A92-A99, B252, B258, B259, B26-B27, B33-B34, B97
Fungal infections	B37-B39, B41-B43, B46-B49
Protozoal infections	B50-B57, B581-B582, B588-B589, B60-B64
Helminthiases	B65-B83
Mycobacterial infections	A15-A19, A31, K230, K673, K930, M011, M490, M900, N330, N740, N741
Unspecified infectious diseases	B99
Infectious complications of prostheses, implants, and grafts	T826, T827, T845-T847, T857

NB: infections were identified from the PMSI database using primary diagnostic

eTable 3 – List of ATC codes used for systemic antibiotic exposure

3rd level ATC codes	3rd level labels
J01A	Tetracyclines
J01B	Amphenicols
J01C	Beta-lactam bacterials, penicillins
J01D	Other beta-lactam antibacterials
J01E	Sulfonamides and trimethoprim
J01F	Macrolides, lincosamides and streptogramins
J01G	Aminoglycoside antibacterials
J01M	Quinolone antibacterials
J01R	Combinations of antibacterials
J01X*	Other antibacterials

*NB: metronidazole, when used systemically, can be identified by two distinct ATC codes: J01XD01 for parenteral administration and P01AB01 for oral use. Since J01XD01 is exclusively designated for parenteral use, and P01AB01 covers oral administration, for simplicity in classification, P01AB01 codes were grouped with J01XD01 codes.

eTable 4 – List of ICD-10 codes used for serious infections in infants

ICD-10 labels	ICD-10 codes
Pulmonary infections	
Pneumonia	A481, B012, B052, B250, J09-J18
Other acute lower respiratory infections	A37, A420, B39-B40, B44, B45, B583, B59, B953, J20-J22, U04
Lung abscess	J85
Pleural empyema	J86
Gastro-intestinal infections	
Intestinal infectious disease	A00-A09, K238, K93820
Cholangitis	K800-K801, K803-K804, K810, K830, K8700, B258
Liver abscess	K750
Skin and subcutaneous tissue infections	
Erysipelas	A46
Dermatophytosis and other superficial mycoses	B35-B36
Cellulitis and abscesses	J340, L02-L03
Viral infections characterized by skin and mucous membrane lesions	A60, B000-B002, B007-B009, B018-B019, B027-B029, B054-B059, B068-B069, B08-B09
Other local infections of skin, oral tissue, and subcutaneous tissue	A320, A363, A38, B87, K113, K122, L00-L01, L04-L05, L08, L303, M726
Urinary tract infections	
Acute pyelonephritis	N10, N136
Acute cystitis	N300
Urinary tract infection of unspecified site	N390
Ear, nose and throat infections	
Mastoiditis	H70, H750
Nasopharyngitis	A361
Rhinitis	J00
Sinusitis	J01
Pharyngitis	J02
Pharyngeal, retropharyngeal, and parapharyngeal abscess	J36, J390-J391
Tonsillitis	A360, J03
Laryngitis and epiglottitis	A362, J04, J05, J37
Acute upper respiratory infections of multiple and unspecified sites	A368-A369, J06
Infections of external ear and acute otitis media	B053, H600-H603, H620-H623, H651, H66, H670-H671, H680
Nervous system infections	
Viral meningitis	A87, B003, B010, B021, B051, G020
Bacterial meningitis	A321, A390, G00, G01
Encephalitis and other neurological infections	A80-A86, A88-A89, B004, B011, B020, B022, B050, B060, G021, G028, G04-G07
Musculoskeletal infections	
Infectious arthritis	M00-M01
Infectious spondylopathies	M462, M463, M465, M491-M493
Infectious myositis	M600, M630-M632
Synovitis and tenosynovitis	M650-M651
Osteomyelitis	M86, M901-M902
Ophthalmological infections	
Herpetic ocular infections	B005, B023
Conjunctivitis	B30, B580, H105, H130-H131, H191-H192, H220
Eyelid, lacrimal apparatus and eye orbit infections	H000, H010, H030-H031, H061

ICD-10 labels	ICD-10 codes
Cardiovascular system infections	
Acute infective pericarditis	I301, I320-I321
Acute infective endocarditis	I330
Acute infective myocarditis	I400, I410-I412
Other cardiopathies	I520-I521
Other infections	
Sepsis, systemic inflammatory response syndrome (SIRS) of infectious origin and septic shock	A327, A40-A41, R572, R650-R651
Certain bacterial infections	A20-A28, A34-A35, A421-A44, A480, A482-A49, A66-A79, B950-B952, B954-B958, B96, K670
Viral infections	A92-A99, B252, B258, B259, B26-B27, B33-B34, B97
Fungal infections	B37-B39, B41-B43, B46-B49
Protozoal infections	B50-B57, B581-B582, B588-B589, B60-B64
Helminthiases	B65-B83
Mycobacterial infections	A15-A19, A31, K230, K673, K930, M011, M490, M900, N330, N740, N741
Unspecified infectious diseases	B99

NB: infections were identified from the PMSI database using primary diagnostic.

eTable 5 – List of infant and maternal covariates

Infant covariates	
Variable Label and characterization	Variable outcome
Infant sex	1 = Male; 2 = Female
Low birthweight (grams), i.e. small for gestational age defined as birthweights below the 10th percentile for babies of the same gestational age	Continuous
Mode of delivery defined as vaginal, caesarean section (CCAM code JQGA002, JQGA003, JQGA004, JQGA005)	Categorized as: vaginal or caesarean section
Calendar year of childbirth, i.e. year of birth included as each year as its own category instead of a 5-year block	Continuous
Season of birth, i.e. fall, winter, spring, and summer based on the month of birth and categorized upon solstice and equinox dates: 22 March – 21 June; 22 June – 21 September; 22 September – 21 December; 22 December – 21 March;	Characters, 4 seasons: Spring, Summer, Fall, Winter
Maternal covariates	
Variable Label	Variable outcome
Maternal age at the index date	Continuous variable; Categorized as : <20, 20-<25, 25-<30, 30-<35, >=35
Number of distinct maternal comedications as the number of distinct medications prescribed any time during pregnancy, defined as any ATC code except the following ATC codes: B03BB, B03AD, B03AE01, B03AE02 (folic acid); B03A (iron); J01 (systemic antibiotics)	Categorized as: 0, [1-5], [6-10], [11-20], > 20
Maternal outpatient visits to a physician during pregnancy defined as at least one of the following BSE_PRS_NAT codes: 1111 (general practitioner); 1112 (specialist physician); 1113 (psychiatrist); 1114 (cardiologist); 1117, 1118 (other outpatient visits)	Categorized as: 0, [1-5], [6-10], [11-20], > 20
Maternal hospitalizations during pregnancy defined as any ICD-10 code related to a hospitalization during that period	Categorized as: 0, 1, 2, ≥ 3
History of hypertension: At least 3 reimbursed filled prescriptions of any following ATC codes the year before the start of pregnancy: C02AB02, C02AC01, C02AC02, C02AC05, C02AC06, C02CA01, C02CA06, C02DC01, C02LA01, C03AA01, C03AA03, C03BA04, C03BA10, C03BA11, C03BX03, C03CA01, C03CA02, C03CA03, C03DA01, C03DB01, C03EA01, C03EA04, C07AA02, C07AA03, C07AA05, C07AA06, C07AA12, C07AA15, C07AA16, C07AA23, C07AB02, C07AB03, C07AB04, C07AB05, C07AB07, C07AB08, C07AB12, C07AG01, C07BA02, C07BB02, C07BB03, C07BB07, C07BB12, C07CA03, C07DA06, C07FB02, C07FB03, C08CA01, C08CA02, C08CA03, C08CA04, C08CA05, C08CA08, C08CA09, C08CA11, C08CA13, C08CX01, C08DA01, C08DB01, C08GA02, C09AA01, C09AA02, C09AA03, C09AA04, C09AA05, C09AA06, C09AA07, C09AA08, C09AA09, C09AA10, C09AA13, C09AA15, C09AA16, C09BA01, C09BA02, C09BA03, C09BA04, C09BA05, C09BA06, C09BA07, C09BA09, C09BA15, C09BB02, C09BB04, C09BB07, C09BB10, C09BX02, C09CA01, C09CA02, C09CA03, C09CA04, C09CA06, C09CA07, C09CA08, C09DA01, C09DA02, C09DA03, C09DA04, C09DA06, C09DA07, C09DA08, C09DB01, C09DB02, C09DB04, C09XA02, C09XA52, C10BX03	Number of occurrences

<p>History of diabetes :</p> <p>Any related or primary diagnosis (hospitalization) coded upon one of the following ICD-10 code the year before the start of pregnancy: E10 – E14; G590; G632; G730; G990; H280; H360; I792; L97; M142; M146; N083 AND/OR</p> <p>Any following ICD-10 codes related to a LTD the year before the start of pregnancy: E10 – E14 AND/OR</p> <p>At least 3 reimbursed filled prescriptions of any following ATC codes the year before the start of pregnancy: A10</p>	<p>Boolean: yes/no</p> <p>AND/OR</p> <p>Boolean: yes/no</p> <p>AND/OR</p> <p>Number of occurrences</p>
<p>History of severe epilepsy:</p> <p>Any related or primary diagnosis (hospitalization) coded upon one of the following ICD-10 code the year before the start of pregnancy: G40; G41 AND/OR</p> <p>Any following ICD-10 codes related to a LTD the year before the start of pregnancy: G40; G41</p>	<p>Boolean : yes/no</p>
<p>History of thyroid disorder:</p> <p>Any diagnosis (hospitalization) coded upon one of the following ICD-10 code the year before the start of pregnancy: E00 – E07 AND/OR</p> <p>At least 3 reimbursed filled prescriptions of any following ATC codes the year before the start of pregnancy: H03A; H03B</p>	<p>Boolean : yes/no</p> <p>AND/OR</p> <p>Number of occurrences</p>
<p>History of depression:</p> <p>Any diagnosis (hospitalization) coded upon one of the following ICD-10 codes the year before the start of pregnancy: F32, F33, F34, F38, F39 AND/OR</p> <p>Any following ICD-10 codes related to a LTD the year before the start of pregnancy: F32, F33, F34, F38, F39 AND/OR</p> <p>At least 3 reimbursed filled prescriptions of any following ATC codes the year before the start of pregnancy: N06A</p>	<p>Boolean: yes/no</p> <p>AND/OR</p> <p>Boolean: yes/no</p> <p>AND/OR</p> <p>Number of occurrences</p>
<p>History of asthma:</p> <p>Any diagnosis (hospitalization) coded upon one of the following ICD-10 codes the year before the start of pregnancy: J45, J46 AND/OR</p> <p>Any following ICD-10 codes related to a LTD the year before the start of pregnancy: J45, J46 AND/OR</p> <p>At least 3 reimbursed filled prescriptions of any following ATC codes the year before the start of pregnancy: R03</p>	<p>Boolean: yes/no</p> <p>AND/OR</p> <p>Boolean: yes/no</p> <p>AND/OR</p> <p>Number of occurrences</p>
<p>History of systemic antibiotic exposure the month before pregnancy, i.e. at least one reimbursement of any systemic antibiotic (ATC code J01) between 365 days and 7 days before the start of pregnancy</p>	<p>Number of occurrences</p>
<p>Maternal outpatient visits to a physician 365 days before the start of pregnancy defined as at least one of the following BSE_PRS_NAT codes: 1111 (general practitioner); 1112 (specialist physician); 1113 (psychiatrist); 1114 (cardiologist); 1117, 1118 (other outpatient visits)</p>	<p>Categorized as: 0, [1-2], [3-4], [5-10], ≥ 10</p>
<p>Maternal hospitalizations before the start of pregnancy defined as any ICD-10 code related to a hospitalization during that period</p>	<p>Categorized as: 0, 1, 2, ≥ 3</p>

French Deprivation Index (Fdep)	Categorized as: 5 quintiles (Q1, Q2, Q3, Q4, Q5)
Socioeconomic factor: an annual low-income status can be defined based on the use of the CMUc one year before the start of pregnancy	Boolean : yes/no

NB: All ICD-10 codes and all ATC codes have been validated by the CNAM methodology, version G9 (June 2022).

eTable 6. Number of infants with a serious infection between 3 and 12 months of life – classified by sites of infections – general overview

	Exposed (n (%))	Non-exposed (n (%))	Exposed & Non-exposed (n)
Number of infants	1 123 510 (39.6)	1 713 120 (60.4)	2 836 630
	Exposed (n (n per 1 000 infants))	Non-exposed (n (n per 1 000 infants))	Exposed & Non-exposed (n (n per 1 000 infants))
Number of infants with:			
Any infection	62 904 (56.0)	75 044 (43.8)	137 948 (48.6)
Pulmonary infection	25 371 (22.6)	30 654 (17.9)	56 025 (19.8)
Gastro-intestinal infections	20 842 (18.6)	23 249 (13.6)	44 091 (15.5)
Ear, nose and throat infections	8 019 (7.1)	9 542 (5.6)	17 561 (6.2)
Urinary tract infections	7 920 (7.0)	9 895 (5.8)	17 815 (6.3)
Skin and subcutaneous tissue infections	1 811 (1.6)	2 208 (1.3)	4 019 (1.4)
Other infections	1 414 (1.3)	1 614 (0.9)	3 028 (1.1)
Musculoskeletal infections	346 (0.3)	596 (0.3)	942 (0.3)
Nervous system infections	231 (0.2)	320 (0.2)	551 (0.2)
Ophthalmological infections	23 (0.02)	26 (0.02)	49 (0.02)
Cardiovascular system infections	3 (0.00)	4 (0.00)	7 (0.00)

eTable 7 – Number of infants with a serious infection between 3 and 12 months of life – classified by sites of infections – detailed

	Exposed (n (%))	Non-exposed (n (%))	Exposed & Non-exposed (n)
Number of infants	1 123 510 (39.6)	1 713 120 (60.4)	2 836 630
	Exposed (n (n per 1 000 infants))	Non-exposed (n (n per 1 000 infants))	Exposed & Non-exposed (n (n per 1 000 infants))
Number of infants with:			
Pulmonary infections			
Other acute lower respiratory infections	22 461 (20)	27 098 (15.8)	49 559 (17.5)
Pneumonia	3 211 (2.9)	3 896 (2.3)	7 107 (2.5)
Lung abscess	12 (0.01)	6 (0.00)	18 (0.01)
Pleural empyema	6 (0.01)	8 (0.00)	14 (0.00)
Gastro-intestinal infections			
Intestinal infectious disease	20 832 (18.5)	23 233 (13.6)	44 065 (15.5)
Cholangitis	10 (0.01)	17 (0.01)	27 (0.01)
Ear, nose and throat infections			
Rhinitis	2 854 (2.5)	3 080 (1.8)	5 934 (2.1)
Infection of external ear and acute otitis media	1 947 (1.7)	2 208 (1.3)	4 155 (1.5)
Laryngitis and epiglottis	1 859 (1.7)	2 643 (1.5)	4 502 (1.6)
Pharyngitis	942 (0.8)	1 038 (0.6)	1 980 (0.7)
Tonsillitis	180 (0.2)	193 (0.1)	373 (0.1)
Mastoiditis	115 (0.1)	204 (0.1)	319 (0.1)
Sinusitis	90 (0.1)	122 (0.1)	212 (0.1)

	Exposed (n (%))	Non-exposed (n (%))	Exposed & Non-exposed (n)
Acute upper respiratory infections of multiple and unspecified sites	84 (0.1)	100 (0.1)	184 (0.1)
Pharyngeal, retropharyngeal, and parapharyngeal abscess	37 (0.03)	54 (0.03)	91 (0.03)
Nasopharyngitis	0 (0.00)	1 (0.00)	1 (0.00)
Urinary tract infections			
Acute pyelonephritis	7 425 (6.6)	9 282 (5.4)	16 707 (5.9)
Urinary tract infection of unspecified site	430 (0.4)	543 (0.3)	973 (0.3)
Acute cystitis	108 (0.1)	118 (0.1)	226 (0.1)
Other infections			
Viral infections	777 (0.7)	881 (0.5)	1658 (0.6)
Unspecified infectious diseases	321 (0.3)	345 (0.2)	666 (0.2)
Sepsis, systemic inflammatory response syndrome (SIRS) of infectious origin and septic shock	223 (0.2)	270 (0.2)	493 (0.2)
Mycobacterial infections	40 (0.04)	48 (0.03)	88 (0.03)
Fungal infections	38 (0.03)	43 (0.03)	81 (0.03)
Protozoal infections	10 (0.01)	18 (0.01)	28 (0.01)
Certain bacterial infections	13 (0.01)	12 (0.01)	25 (0.01)
Helminthiases	0 (0.00)	1 (0.00)	1 (0.00)
Skin and subcutaneous tissue infections			
Viral infections characterized by skin and mucous membrane lesion	1 067 (0.9)	1 159 (0.7)	2 226 (0.8)
Other local infections of skin, oral tissue, and subcutaneous tissue	368 (0.3)	508 (0.3)	876 (0.3)
Cellulitis and abscesses	349 (0.3)	504 (0.3)	853 (0.3)
Erysipelas	34 (0.03)	71 (0.04)	105 (0.04)

	Exposed (n (%))	Non-exposed (n (%))	Exposed & Non-exposed (n)
Dermatophytosis and other superficial mycoses	11 (0.01)	6 (0.00)	17 (0.01)
Nervous system infections			
Bacterial meningitis	112 (0.1)	165 (0.1)	277 (0.1)
Viral meningitis	90 (0.1)	114 (0.1)	204 (0.1)
Encephalitis and other neurological infections	35 (0.03)	46 (0.03)	81 (0.03)
Musculoskeletal infections			
Infectious arthritis	197 (0.2)	320 (0.2)	517 (0.2)
Osteomyelitis	140 (0.1)	230 (0.1)	370 (0.1)
Infectious spondylopathies	8 (0.01)	24 (0.01)	32 (0.01)
Synovitis and tenosynovitis	3 (0.00)	20 (0.01)	23 (0.01)
Infectious myositis	0 (0.00)	8 (0.00)	8 (0.00)
Ophthalmological infections			
Conjunctivitis	16 (0.01)	15 (0.01)	31 (0.01)
Eyelid, lacrimal apparatus and eye orbit infections	5 (0.00)	8 (0.00)	13 (0.00)
Herpetic ocular infections	2 (0.00)	3 (0.00)	5 (0.00)
Cardiovascular system infections			
Acute infective myocarditis	3 (0.00)	1 (0.00)	4 (0.00)
Acute infective pericarditis	0 (0.00)	2 (0.00)	2 (0.00)
Acute infective endocarditis	0 (0.00)	1 (0.00)	1 (0.00)
Other cardiopathies	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)

eTable 8 – ORs and 95% CI for covariates included in the multivariate logistic regression model for main analysis, i.e. serious infections during the first year of life among infants exposed to antibiotics during pregnancy

Labels	OR (95% CI)
Outcome	1.12 (1.11 - 1.13)
Infant sex	
Male	1.21 (1.19 - 1.22)
Female	ref
Mode of delivery	
Caesarian section	1.06 (1.04 - 1.07)
Vaginal	ref
Season of birth	
Spring	1.37 (1.35 - 1.39)
Summer	1.55 (1.53 - 1.58)
Fall	ref
Winter	1.01 (0.99 - 1.03)
Maternal age	
< 20	1.20 (1.16 - 1.25)
20-24	Ref
25-29	0.87 (0.85 - 0.88)
30-34	0.75 (0.74 - 0.76)
≥ 35	0.63 (0.62 - 0.64)
Year of birth	
2012	ref
2013	0.98 (0.96 - 1.00)
2014	1.00 (0.98 - 1.01)
2015	1.00 (0.98 - 1.02)
2016	0.98 (0.96 - 1.00)
2017	0.98 (0.96 - 1.00)
2018	1.00 (0.98 - 1.03)
2019	0.81 (0.79 - 0.83)
2020	0.63 (0.61 - 0.65)
2021	1.00 (0.97 - 1.03)
Number of comedications during pregnancy	
0	1.00 (0.95 - 1.04)
1-5	ref
6-10	1.13 (1.11 - 1.14)
11-20	1.29 (1.26 - 1.31)
> 20	1.50 (1.42 - 1.57)

Labels	OR (95% CI)
Number of outpatient visit before pregnancy	
0	0.97 (0.95 - 0.99)
1-2	Ref
3-4	1.03 (1.01 - 1.05)
5-10	1.10 (1.08 - 1.12)
> 10	1.21 (1.19 - 1.24)
Number of outpatient visit during pregnancy	
0	1.00 (0.97 - 1.03)
1-2	Ref
3-4	0.97 (0.95 - 1.00)
5-10	0.91 (0.89 - 0.93)
> 10	0.88 (0.86 - 0.90)
Number of hospitalizations before pregnancy	
0	ref
1	1.07 (1.05 - 1.08)
2	1.14 (1.10 - 1.17)
≥ 3	1.16 (1.11 - 1.22)
Number of hospitalizations during pregnancy	
0	ref
1	1.18 (1.16 - 1.20)
2	1.34 (1.30 - 1.37)
≥ 3	1.39 (1.33 - 1.45)
Maternal comorbidities	
Hypertension	0.97 (0.92 - 1.02)
Severe epilepsy	1.12 (0.99 - 1.26)
Asthma	1.13 (1.10 - 1.16)
Depression	1.04 (1.01 - 1.07)
Antibiotic year before pregnancy	1.10 (1.09 - 1.11)
French socio-demographic deprivation index	
Q1	0.85 (0.83 - 0.86)
Q2	0.94 (0.93 - 0.96)
Q3	ref
Q4	1.05 (1.03 - 1.07)
Q5	1.15 (1.13 - 1.17)
Not reported	0.74 (0.72 - 0.77)
CMUc	1.12 (1.10 - 1.14)

Abbreviations: CI, confidence interval; Q, quartile

eTable 9 – Cohort characteristics^a comparing infants included in the cohort and deceased infants between 0 and 3 months of life

	Infants included in the cohort (n = 2 833 408)	Deceased infants between 0 and 3 months of life (n = 1 301)	p-value ^b
Infant characteristics			
Male infant	1 476 817 (52.12%)	718 (55.19%)	0.03
Female infant	1 356 591 (47.88%)	583 (44.81%)	
Mode of delivery			
Caesarian section	503 554 (17.77%)	508 (39.05%)	<10 ⁻⁴
Year of birth			
2012	398 340 (14.06%)	158 (12.14%)	0.001
2013	403 008 (14.22%)	179 (13.76%)	
2014	368 040 (12.99%)	146 (11.22%)	
2015	314 373 (11.1%)	145 (11.15%)	
2016	274 278 (9.68%)	131 (10.07%)	
2017	243 014 (8.58%)	111 (8.53%)	
2018	222 062 (7.84%)	114 (8.76%)	
2019	206 932 (7.3%)	92 (7.07%)	
2020	201 097 (7.1%)	134 (10.3%)	
2021	202 264 (7.14%)	91 (6.99%)	
Season of birth			
Spring	699 058 (24.67%)	314 (24.14%)	0.84
Summer	752 523 (26.56%)	336 (25.83%)	
Fall	690 192 (24.36%)	326 (25.06%)	
Winter	691 635 (24.41%)	325 (24.98%)	
Maternal characteristics			
Maternal age	30.05 +/- 5.28	29.89 +/- 5.87	0.33
< 20	49 282 (1.74%)	38 (2.92%)	
20-24	365 557 (12.9%)	204 (15.68%)	
25-29	924 169 (32.62%)	393 (30.21%)	
30-34	919 941 (32.47%)	375 (28.82%)	
≥35	574 459 (20.27%)	291 (22.37%)	
Maternal comorbidities			
Hypertension	27 332 (0.96%)	15 (1.15%)	0.58
Severe epilepsy	4 357 (0.15%)	7 (0.54%)	0.002
Diabetes	16 231 (0.57%)	15 (1.15%)	0.001
Thyroid disorders	72 735 (2.57%)	24 (1.84%)	0.12
Depression	79 283 (2.8%)	42 (3.23%)	0.39
Asthma	88 135 (3.11%)	43 (3.31%)	0.75

	Infants included in the cohort (n = 2 833 408)	Deceased infants between 0 and 3 months of life (n = 1 301)	p-value ^b
History of systemic antibiotic exposure the year before pregnancy	1 487 463 (52.5%)	650 (49.96%)	0.07
Number of distinct maternal comedications during pregnancy	7.12 +/- 4.17	7.26 +/- 4.39	0.25
0	45 270 (1.6%)	30 (2.31%)	
1-5	1 069 115 (37.73%)	481 (36.97%)	
6-10	1 200 534 (42.37%)	537 (41.28%)	
11-20	495 128 (17.47%)	241 (18.52%)	
> 20	23 361 (0.82%)	12 (0.92%)	
Number of maternal outpatient visits before pregnancy	5.01 +/- 5.52	5 +/- 6.45	0.91
0	356 897 (12.6%)	186 (14.3%)	
1-2	740 324 (26.13%)	379 (29.13%)	
3-4	567 644 (20.03%)	230 (17.68%)	
5-10	839 782 (29.64%)	342 (26.29%)	
> 10	328 761 (11.6%)	164 (12.61%)	
Number of maternal outpatient visits during pregnancy	8.27 +/- 5.36	7.97 +/- 5.69	0.06
0	149 256 (5.27%)	79 (6.07%)	
1-5	725 815 (25.62%)	364 (27.98%)	
6-10	1 134 462 (40.04%)	502 (38.59%)	
11-20	759 317 (26.8%)	327 (25.13%)	
> 20	64 558 (2.28%)	29 (2.23%)	
Number of maternal hospitalizations before pregnancy	0.24 +/- 0.61	0.29 +/- 0.71	0.02
0	2 308 440 (81.47%)	1 033 (79.4%)	
1	413 289 (14.59%)	202 (15.53%)	
2	83 457 (2.95%)	43 (3.31%)	
≥3	28 222 (1%)	23 (1.77%)	
Number of maternal hospitalizations during pregnancy	0.24 +/- 0.64	0.32 +/- 0.78	0.001
0	2 342 514 (82.67%)	1 022 (78.55%)	
1	371 442 (13.11%)	197 (15.14%)	
2	83 995 (2.96%)	55 (4.23%)	
≥3	35 457 (1.25%)	27 (2.08%)	
French socio-demographic deprivation index	-0.03 +/- 1.57	0.05 +/- 1.57	0.06
Q1	548 434 (20.03%)	239 (19.59%)	
Q2	546 591 (19.97%)	226 (18.52%)	
Q3	548 465 (20.04%)	250 (20.49%)	

	Infants included in the cohort (n = 2 833 408)	Deceased infants between 0 and 3 months of life (n = 1 301)	p-value^b
Q4	546 610 (19.97%)	239 (19.59%)	
Q5	547 334 (19.99%)	266 (21.8%)	
Not reported	95 974 (3.39%)	81 (6.23%)	
CMUc	1 026 048 (36.21%)	526 (40.43%)	0.02

Abbreviations: SD, standard deviation; CMUc, *Couverture Maladie Universelle complémentaire* (complementary universal health insurance)

^a Data are presented as number (percentage) unless otherwise stated.

^b p-value obtained when a Khi-square test is computed (df=1)

4.1.4 Discussion

Au sein de cette étude de cohorte nationale portant sur des nourrissons nés à terme et leurs mères, une association significative a été mise en évidence entre l'exposition prénatale à des antibiotiques à usage systémique pendant la grossesse et une élévation notable du risque d'infections graves chez les nourrissons au cours de leur première année de vie.

L'augmentation du risque d'infections graves chez les nourrissons exposés, bien que modeste, se révèle constante, demeurant présente même après la prise en considération de divers facteurs de confusion potentiels. Cette tendance à l'accroissement du risque s'est manifestée de manière homogène, indépendamment du trimestre d'exposition au cours de la grossesse. Parmi les infections les plus fréquentes, on retrouvait celles touchant les voies respiratoires supérieures et inférieures, le système gastro-intestinal, ainsi que les voies urinaires. Chacune de ces catégories d'infections a présenté des associations statistiquement significatives. L'analyse des différentes classes d'antibiotiques à usage systémique a révélé que la majorité d'entre elles (notamment les pénicillines, les céphalosporines, d'autres antibiotiques incluant la fosfomycine, les macrolides et les streptogramines) affichent des associations d'amplitude similaire. Toutefois, des associations plus marquées ont été relevées particulièrement pour une combinaison d'antibiotiques à large spectre (notamment la spiramycine et le métronidazole), ainsi qu'avec l'augmentation du nombre de cures d'antibiotiques reçues pendant la grossesse.

Plusieurs études ont préalablement examiné les liens potentiels entre l'exposition prénatale ou périnatale aux antibiotiques et l'émergence de diverses infections chez les enfants durant leurs premiers mois, voire années, de vie. Ces études diffèrent en termes de taille de l'échantillon, de périodes d'exposition et de typologies d'infections évaluées. Récemment, une étude de cohorte étendue basée sur les registres suédois ($n = 1\,347\,018$) a mis en lumière un risque plus élevé d'infections chez les nourrissons exposés aux antibiotiques en cours de grossesse (Hazard Ratio ajusté de 1,28 (IC à 95 % 1,27-1,29)), ainsi que d'une mortalité liée aux infections (Hazard Ratio ajusté de 1,15 (IC à 95 % 1,05-1,25)) (233). En outre, une vaste cohorte utilisant les registres danois ($n = 776\,657$) a établi une corrélation entre exposition aux antibiotiques pendant la grossesse et hospitalisation pour infections infantiles (Hazard Ratio de 1,18 (IC à 95 % 1,17-1,19)) (308). Une étude danoise prospective distincte ($n = 700$) a signalé un risque amplifié d'otite moyenne chez les enfants exposés aux antibiotiques durant la grossesse (Hazard Ratio ajusté de 1,30 (IC à 95 % 1,04-1,63)). De surcroît, cette étude a dévoilé que ce risque progressait en fonction du nombre de cures d'antibiotiques reçues in utero (348). Par ailleurs, une étude de cohorte menée au Portugal ($n = 7\,459$) a démontré une association tangible entre l'exposition prénatale aux antibiotiques et l'apparition d'amygdalites au

cours des quatre premières années de vie, même si les associations avec d'autres types d'infections ne se sont pas révélées significatives (344). En outre, une étude de cohorte menée en Corée (n=265) a signalé que l'exposition prénatale aux antibiotiques s'avérait liée à des infections des voies urinaires communautaires induites par des bactéries positives aux bêta-lactamases à spectre étendu (BLSE) chez les enfants exposés in utero (345). Malgré les disparités méthodologiques, les critères de jugement variables et les périodes d'exposition aux antibiotiques différentes, toutes ces études concordent sur l'existence d'une association plausible entre l'exposition prénatale aux antibiotiques et la survenue d'évènements infectieux durant les premières années de la vie. Nos propres résultats, comparables à ces études antérieures, viennent ainsi renforcer la pertinence de cette corrélation.

Les infections sont répandues chez les nourrissons, avec une prévalence notable au niveau des voies respiratoires (4,21,348). La période de la petite enfance est caractérisée par une stimulation perpétuelle du système immunitaire grâce aux agents infectieux nouvellement rencontrés, favorisant ainsi le développement d'une immunité innée et adaptative (98,354,355). Si certaines sources d'immunosuppression sont aisément identifiables, les interactions complexes entre facteurs génétiques et environnementaux qui participent à la formation de la gamme de réponses face à la susceptibilité aux infections demeurent en partie obscures. Il semble plausible que les facteurs génétiques jouent un rôle prépondérant dans la définition de cette sensibilité individuelle aux infections (76,112,119,127,135,338). L'influence profonde des antibiotiques sur le microbiote est largement admise (339,356,357). Cela est très débattu dans la littérature mais des indices appuient l'éventualité d'une colonisation microbienne pouvant débuter in utero. En conséquence, les expositions prénatales et périnatales pourraient avoir un rôle crucial dans l'établissement du microbiome du nourrisson (339–342). Par ailleurs, des perturbations dans le microbiote maternel pourraient potentiellement influencer la composition du microbiote du nourrisson et ainsi perturber le processus de développement immunitaire en cours. Ces perturbations pourraient ultérieurement impacter la vulnérabilité aux infections graves au cours des premières phases de la vie (341,348,358–360). Notre étude a mis en évidence que les nourrissons exposés aux antibiotiques pendant la période foetale présentent un risque plus élevé d'infections graves pendant leur première année de vie, en particulier en cas d'exposition à des antibiotiques à large spectre. Ces découvertes renforcent davantage l'hypothèse selon laquelle les antibiotiques pourraient perturber l'établissement du microbiote en développement, fournissant ainsi un mécanisme potentiel expliquant l'augmentation du risque d'infections observée. Les liens ont été observés avec différents types d'infections, différentes classes d'antibiotiques, indépendamment du trimestre d'exposition. Dans le contexte de l'impact des antibiotiques sur le microbiote, nos résultats suggèrent une réaction immunitaire innée non spécifique au stade précoce de la vie, pendant que les systèmes immunitaires adaptatifs se

déploient (97,361,362). Les modifications de l'écosystème microbien pourraient entraîner des altérations durables, influençant le microbiote du nourrisson ainsi que la maturation ultérieure de son système immunitaire. Ces changements pourraient également être liés au développement de maladies médiées par le système immunitaire durant l'enfance, telles que l'asthme (363–365). Outre les modifications immunitaires innées non spécifiques, les données suggèrent que la composition du microbiote intestinal est associée aux réponses humorales médiées par les immunoglobulines G en ce qui concerne la réponse vaccinale (366). Les répertoires des cellules T et B sont influencés par le microbiote muqueux ou systémique, participant ainsi à la régulation des réponses vaccinales. Par conséquent, les altérations induites par les antibiotiques dans le microbiote pourraient également impacter l'immunité humorale et la réaction aux vaccins pendant l'enfance. De plus, au-delà de leur action antibactérienne attendue, certains antibiotiques pourraient présenter des propriétés immunomodulatrices (367,368). Cette dynamique complexe pourrait ainsi contribuer à expliquer le rationnel physiopathologique sous-tendant l'hypothèse d'une augmentation des infections virales après la prise d'antibiotiques. Plus spécifiquement, cela pourrait compromettre la régulation immunitaire, augmentant potentiellement le risque d'infections graves observées pendant la première année de vie.

D'autre part, d'importantes disparités ont été mises en évidence quant à l'association entre l'exposition prénatale aux antibiotiques à usage systémique et la survenue d'infections au cours de la première année de vie, en fonction de l'indice de déprivation des mères (Fdep). Il est à noter que plus cet indice de déprivation est élevé, reflétant ainsi un contexte socio-économique défavorisé, plus l'association entre l'exposition aux antibiotiques à usage systémique et la survenue d'infections semble marquée. L'explication de ces disparités peut être appréhendée à travers divers facteurs inhérents au contexte socio-économique des mères (369–371). En premier lieu, les femmes appartenant à des groupes socio-économiques plus défavorisés peuvent faire face à des limitations d'accès aux soins de santé et à des conditions de vie moins favorables, facteurs susceptibles d'influer sur la prévalence des infections chez les nourrissons (372). L'accès restreint aux consultations prénatales et aux conseils médicaux, notamment en termes de médecine préventive, pourrait également contribuer à des conditions de santé moins favorables (373). De plus, les niveaux de stress associés à un contexte socio-économique difficile peuvent avoir des répercussions sur la santé maternelle, impactant par la suite la susceptibilité aux infections chez les nourrissons (135). L'ensemble de ces éléments concourent vraisemblablement à accentuer l'association entre l'exposition prénatale aux antibiotiques à usage systémique et la survenue d'infections dans des contextes socio-économiques défavorisés. Une exploration approfondie de ces aspects s'avère

nécessaire pour une compréhension plus fine de la dynamique complexe entre ces variables socio-économiques, l'exposition médicamenteuse prénatale, et la santé des nourrissons.

Les essais cliniques menés dans le cadre du développement de médicaments excluent généralement les femmes enceintes en raison de préoccupations éthiques liées à la sécurité du fœtus en développement. Cependant, il convient de noter que la grande majorité des femmes enceintes consomment au moins un médicament au cours de cette période (152,158,159,236). En France, l'utilisation d'antibiotiques pendant la grossesse est très fréquente, concernant environ une grossesse sur deux, tel que constaté dans notre étude ainsi que dans d'autres études (158,159,236). Notre étude, tout comme des études précédemment publiées, a mis en évidence un risque accru d'évènements infectieux graves chez les nourrissons en cas d'exposition prénatale aux antibiotiques. Bien que cette élévation du risque demeure modeste, elle peut néanmoins avoir des implications importantes en matière de santé publique, compte tenu du vaste nombre de femmes enceintes qui sont exposées aux antibiotiques. De plus, les conséquences à long terme de l'exposition aux antibiotiques pendant la période fœtale sur le risque d'infections pendant l'enfance demeurent actuellement inconnues. Toutefois, l'impact d'une infection maternelle pendant la grossesse ne doit pas être sous-estimé, car cela peut avoir des conséquences significatives tant pour la mère que pour le développement fœtal (374,375). Les infections non traitées peuvent entraîner des complications obstétricales et accroître le risque d'évènements indésirables chez le nourrisson. Par conséquent, intégrer des stratégies de gestion des infections adaptées à la grossesse dans les politiques de santé publique est essentiel pour garantir des résultats positifs tant pour les femmes enceintes que pour leurs enfants à naître. Cela reflète l'importance d'une approche équilibrée, mettant en avant la nécessité de traiter les infections maternelles de manière précoce et adéquate tout en minimisant les risques associés à l'utilisation des antibiotiques pendant la grossesse (236).

4.2 Exposition prénatale aux inhibiteurs de la pompe à protons et risque d'infections graves au cours de la première année de vie

4.2.1 Problématique

Les infections qui surviennent au cours de la première année de vie jouent un rôle majeur en termes de morbidité et de mortalité à l'échelle mondiale, notamment parmi les nourrissons présentant un faible poids à la naissance ou étant nés prématurés (18,19). Les infections d'origine bactérienne sont responsables d'environ un cinquième des décès infantiles (6). Par ailleurs, les infections des voies respiratoires, ainsi que les affections diarrhéiques, se classent parmi les principales causes de morbidité et de mortalité à l'échelle mondiale, même dans les pays à revenu élevé (4,21). Les infections respiratoires, notamment, représentent près de 20 épisodes infectieux pour 1 000 enfants et sont à l'origine de 1,7 décès pour 100 000 enfants âgés de moins de 5 ans (2).

De plus, il est estimé que les infections néonatales surviennent à une fréquence d'environ 5 cas pour 1 000 naissances vivantes (55,61). Au cours de la première année de vie, les infections des voies respiratoires supérieures et inférieures, ainsi que les gastro-entérites et les conjonctivites, prédominent en termes d'incidence, avec des taux de 4,2, 0,48 et 0,48 épisodes par personne-année, respectivement (1). Les agents pathogènes responsables de ces infections varient en fonction de la localisation géographique et peuvent évoluer au fil du temps (55,61). La majorité de ces infections sont non invasives et principalement acquises en ambulatoire. Dans les pays occidentaux, les infections graves sont généralement peu fréquentes.

Bien que la plupart de ces infections ne soient habituellement pas de nature grave et puissent être diagnostiquées en soins ambulatoires, elles exercent toutefois un impact significatif sur la santé infantile, la qualité de vie et les taux d'admissions à l'hôpital. De plus, du fait que ces infections puissent être responsables d'autres phénomènes, tels que des infections chez les frères et sœurs ou une absence des parents au travail, elles engendrent un fardeau économique et de santé publique considérable pour la société.

Une multitude de facteurs, allant des éléments environnementaux et génétiques aux expositions prénatales et postnatales, englobant notamment l'exposition aux médicaments et les facteurs maternels, sont reconnus comme des éléments de risque associés à l'apparition d'infections en début de vie (76,112,119,127,135,338). Bien que cela soit débattu dans la littérature, certains éléments seraient en faveur d'une colonisation du microbiote débutant pendant la période prénatale. Par conséquent, toute altération de ce processus pourrait potentiellement influencer la prédisposition aux infections au cours de la petite enfance (339,341,342).

Outre le rôle évident des médicaments immunosuppresseurs ou immunomodulateurs, ou encore d'autres classes thérapeutiques comme les antibiotiques, des éléments de preuve suggèrent que l'exposition aux inhibiteurs de la pompe à protons induit une dysbiose du microbiote, en particulier lorsqu'ils sont pris pendant la grossesse et la petite enfance (376–378). Des études antérieures ont démontré que les perturbations du microbiote pourraient accroître la susceptibilité aux infections et pourraient également jouer un rôle dans le développement de pathologies à médiation immunitaire telles que l'asthme (340,344,379).

Étant donné que l'exposition aux inhibiteurs de la pompe à protons pendant la grossesse peut perturber l'équilibre du microbiote, elle est susceptible d'engendrer une dysbiose et potentiellement d'accroître le risque d'infections graves au début de la petite enfance. En France, près d'une femme sur cinq utilise des inhibiteurs de la pompe à protons pendant la grossesse, principalement pour la gestion du reflux gastro-œsophagien ou d'autres conditions médicales similaires (187). La grossesse est généralement un critère d'exclusion dans les essais cliniques en raison de préoccupations éthiques, entraînant ainsi un manque de données approfondies sur la sécurité des médicaments pendant la grossesse et sur les éventuels effets de l'exposition fœtale sur les nourrissons et les enfants. Par conséquent, l'évaluation du profil de sécurité des médicaments pendant la grossesse s'avère essentielle.

A ce jour, l'impact d'une exposition prénatale aux inhibiteurs de la pompe à proton sur le développement d'infections au début de l'enfance demeure largement méconnu. Par conséquent, il est impératif d'appréhender les risques éventuels liés à la prise d'inhibiteurs de la pompe à protons pendant la grossesse. Dans cette optique, nous avons mené une étude de cohorte à l'échelle de la population française en exploitant les données du SNDS (Système National des Données de Santé) afin d'examiner tout lien potentiel entre l'exposition à ces inhibiteurs de la pompe à protons durant la grossesse et une augmentation du risque d'infections graves au cours de la première année de vie.

4.2.2 Résumé

4.2.2.1 Objectif

Évaluer l'association entre l'exposition prénatale aux inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) et la survenue d'infections graves chez les nourrissons nés à terme au cours de leur première année de vie.

4.2.2.2 Méthode

La cohorte d'étude a été constituée à partir du SNDS (199,321). La période de grossesse a été définie à partir de la date de conception et la cohorte a inclus des nourrissons nés vivants, sans jumeau et issus de grossesses ayant débuté entre le 1^{er} janvier 2013 et le 1^{er} juin 2018. Afin de réduire le risque

de biais de classification, les nourrissons nés de femmes n'ayant eu aucun remboursement de soins de santé enregistrés l'année précédant la grossesse, ainsi que les nourrissons n'ayant pas eu de remboursement de soins de santé entre 6 et 12 mois ont été exclus. De même, les nourrissons dont les mères ont été exposées aux IPP un mois avant la grossesse ont également été écartés. Afin de minimiser les biais liés aux facteurs génétiques et environnementaux, nous avons restreint les inclusions à la première grossesse des mères présentes dans la cohorte. De plus, les nourrissons nés prématurément, immunodéprimés ou avec des anomalies majeures ont été exclus de la cohorte. Les nourrissons dont les mères étaient immunodéprimées, avaient des maladies infectieuses chroniques ou étaient atteintes de cancer ont également été écartés. Le suivi des nourrissons de cette cohorte s'est poursuivi jusqu'à l'achèvement de leur douzième mois de vie ou jusqu'à leur décès après les trois premiers mois, permettant ainsi de minimiser un biais temporel potentiel (349). Cette étude a été approuvée par l'Institut National des Données de Santé (INDS) et la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) et s'est conformée aux directives STROBE (*Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*) utilisées pour la bonne conduite d'études observationnelles.

L'exposition a été définie comme le remboursement de prescriptions d'IPP en ambulatoire pendant la grossesse. Les nourrissons étaient considérés comme exposés in utero si leur mère avait bénéficié d'au moins un remboursement d'IPP entre une semaine avant le début de la grossesse et l'accouchement. Les nourrissons étaient considérés non exposés si leur mère n'avait eu aucun remboursement d'IPP pendant cette période. L'exposition a également été évaluée en fonction du trimestre de la grossesse selon le découpage suivant : premier trimestre (jusqu'au 91^{ème} jour de gestation), deuxième trimestre (du 92^{ème} au 182^{ème} jour de gestation) et troisième trimestre (du 183^{ème} jour jusqu'à l'accouchement).

Les infections graves ont été définies comme des infections nécessitant une hospitalisation, identifiées à l'aide de codes CIM-10 préalablement validés (350,351). Ces infections graves ont été classées en dix groupes correspondant à différents sites d'infection, ainsi qu'en six groupes correspondant à différentes catégories d'agents microbiens. Les événements infectieux pris en compte étaient ceux survenant entre 3 et 12 mois de vie des nourrissons, excluant ainsi les infections néonatales bactériennes précoces (352,353).

Les covariables potentielles ont été collectées sur différentes périodes, allant d'un an avant le début de la grossesse jusqu'à 12 mois de la vie du nourrisson. Les potentiels facteurs confondants sélectionnés correspondaient aux covariables présentant des différences statistiquement significatives entre les nourrissons exposés prénatalement aux IPP et ceux non exposés, ainsi qu'entre les nourrissons ayant présenté une infection et ceux n'ayant pas présenté d'infection entre 3 et 12 mois.

Ces covariables devaient également représenter au moins un pour cent des effectifs de la cohorte. Ainsi, les covariables sélectionnées liées aux nourrissons comprenaient le sexe du nourrisson, le faible poids de naissance, le mode d'accouchement, l'année civile et la saison de naissance, ainsi que les nourrissons ayant reçu des IPP entre 0 et 3 mois (380). Les covariables maternelles sélectionnées comprenaient l'âge maternel au début de la grossesse, certaines comorbidités maternelles, le nombre de co-médications avant la grossesse, les consultations en ambulatoire avant la grossesse, les hospitalisations avant la grossesse, les antécédents d'exposition aux antibiotiques systémiques avant et pendant la grossesse (233), les antécédents d'exposition aux IPP avant la grossesse, le statut de revenu maternel basé sur un indice de privation socio-économique français (Fdep), ainsi que l'adhésion à la Couverture Maladie Universelle complémentaire (CMUc) un an avant le début de la grossesse.

Des modèles de régression logistique univariés et multivariés, ont été employés pour calculer les Odds Ratio (OR) ainsi que leurs intervalles de confiance à 95 % (IC à 95 %) en vue d'évaluer la relation entre l'exposition prénatale aux IPP et la survenue d'infections graves au cours de la première année de vie. De plus, afin de pouvoir prendre en compte l'effet d'une exposition aux IPP en début de vie, des analyses ont été effectuées en stratifiant selon la présence ou l'absence d'exposition aux IPP entre 0 et 3 mois. Des analyses secondaires ont exploré cette relation en prenant en compte le trimestre d'exposition, ainsi que les différents sites et types d'infections. Des analyses de sensibilité ont également été réalisées afin de tester la robustesse des résultats.

4.2.2.3 Résultats

Parmi les 2 129 357 nourrissons inclus dans cette étude, 497 060 nourrissons (soit 23,3 % de la population étudiée) ont été exposés in utero à au moins un inhibiteur de la pompe à protons. L'analyse principale a montré que 52,2 pour 1 000 nourrissons exposés in utero aux IPP (soit 25 826 nourrissons) ont présenté des infections graves au cours de leur première année de vie, comparativement à 44,8 nourrissons pour 1 000 nourrissons non exposés (soit 73 071 nourrissons). Les analyses stratifiées ont retrouvé une association significative uniquement pour les enfants non exposés aux IPP entre 0 et 3 mois. Dans les modèles non stratifiés et stratifiés, des tendances similaires ont été observées en prenant en compte le trimestre d'exposition.

L'exposition prénatale aux IPP a été associée à une incidence plus élevée d'infections graves par rapport aux nourrissons non exposés (aOR 1,09 (IC à 95 % 1,07 – 1,10). Cependant, cette association n'a pas été maintenue pour les nourrissons exposés aux IPP en tout début de vie (aOR 1,05 (IC à 95 % 1,00 – 1,11).

Les infections les plus fréquemment observées comprenaient les infections pulmonaires et gastro-intestinales, suivies des infections ORL et urinaires. Des associations significatives ont été observées exclusivement dans le cas des infections gastro-intestinales, tant pour les modèles non ajustés que pour les modèles ajustés. D'autres sites d'infection, dont les infections pulmonaires, ORL et des voies urinaires, ont présenté des associations significatives dans les modèles non ajustés et ajustés, mais uniquement dans les modèles où les nourrissons n'avaient pas été exposés aux IPP entre 0 et 3 mois.

De plus en ce qui concerne les différents types d'infections, les infections virales représentaient le type d'infection prédominant dans notre cohorte (28,8 nourrissons infectés pour 1 000 nourrissons). Des associations significatives ont été observées dans les modèles non ajustés pour les infections virales ainsi que pour les types d'infections non spécifiées. Les modèles ajustés pour les infections virales ont montré des associations significatives uniquement dans le modèle stratifié où les nourrissons n'avaient pas été exposés aux IPP entre 0 et 3 mois.

Une analyse de sensibilité a été effectuée en redéfinissant l'exposition prénatale aux IPP comme étant au moins deux remboursements d'IPP au cours de la grossesse. Cette analyse a confirmé les associations observées dans les modèles de l'analyse principale.

4.2.2.4 Conclusion

Les résultats de cette étude ont montré que l'exposition prénatale aux IPP est fréquente et n'est pas associée à un risque majeur d'infections graves chez les nourrissons. Cependant, même après avoir pris en compte plusieurs facteurs de confusion, nous avons observé une légère augmentation des infections graves au cours de la première année de vie, limitée aux nourrissons n'ayant pas reçu d'IPP entre 0 et 3 mois. À la lumière de ces éléments et en adoptant une perspective globale, l'utilisation d'IPP pendant la grossesse semble apporter une certaine réassurance, tout en soulignant toujours l'importance de respecter les recommandations cliniques concernant l'utilisation des IPP au cours de cette période.

4.2.3 Article

In Utero exposure to proton pump inhibitors risk of serious infections in the first year of life: a national population-based cohort study

Mylène Tisseyre, PharmD, PhD student ^{a,b}, Mathis Collier, MSc ^{b,c}, Nathanaël Beeker, PhD^{b,c}, Florentia Kaguelidou, MD, PhD^{b,d}, Jean-Marc Treluyer, MD, PhD ^{a,b,c}, Laurent Chouchana PharmD, PhD^{a,b}

Affiliations :

^a Centre Régional de Pharmacovigilance, Service de Pharmacologie périnatale, pédiatrique et adulte, Hopital Cochin, Assistance Publique-Hopitaux de Paris (AP-HP), Paris, France

^b EA7323, Evaluation thérapeutique et pharmacologie périnatale et pédiatrique, Université Paris Cité, Paris, France.

^c Unité de Recherche clinique, Hopital Cochin, Assistance Publique-Hopitaux de Paris, Paris, France.

^d Centre d'Investigations Cliniques, INSERM CIC1426, Hôpital Robert Debré, APHP.Nord, Paris, France

Address correspondence to :

Dr Mylène Tisseyre, Centre Régional de Pharmacovigilance, Service de Pharmacologie, Hôpital Cochin, 27, rue du Faubourg Saint Jacques, 75014, Paris, France, [mylene.tisseyre@aphp.fr]

ORCID: 0000-0002-8085-3681

Running heading: Prenatal exposure to proton pump inhibitors and serious infections in infants

Declarations:

Data availability statement: Code is available upon reasonable request to the authors.

Funding statement: No funding was received for conducting this study.

Conflic of interest disclosure: The authors declare they have no competing interest to disclose.

Ethics approval statement: In agreements with French regulations, observational studies conducted on anonymous medico-administrative data do not require an ethics committee approval. The database used in this study was approved by the CNIL (*Commission Nationale de l'Informatique et Liberté* (French Data Protection Commission)) (agreement DE-2015-192) and CERESS (*Comité spécifique de Recherche sur les Données de Santé* (French committee for the protection of health care data)).

Patient consent statement: Not applicable.

Permission to reproduce material from other sources: Not applicable.

Clinical trial registration: Not applicable.

Authorship: M. Tisseyre conceptualised and designed the study, collected data, carried out the initial analyses, analysed the results, drafted the initial manuscript, and critically revised the manuscript. M. Collier designed the data collection instruments, carried out the initial analyses, and critically reviewed the manuscript. N. Beeker designed the data collection instruments, and critically reviewed the manuscript. F. Kaguelidou and JM. Treluyer reviewed the study design, analysed the results, and critically reviewed the manuscript for important intellectual content. L. Chouchana conceptualised and designed the study, analysed the results, critically reviewed and revised the manuscript. All authors approved the final manuscript, as well as the authorship statement, as submitted and agree to be accountable for all aspects of the work.

Guarantor of article: L. Chouchana

Summary

Background:

In the light of the growing evidence linking Proton Pump Inhibitors (PPI) exposure to infection susceptibility, as well as the burden posed by early-life infections, a research gap exists regarding investigations into this association specifically within the context of prenatal PPI exposure.

Aim:

To assess the association between prenatal PPI exposure and serious infections in infants in full-term infants during their first year of life.

Methods:

Using the French National Health Data System (SNDS) between 2013 and 2018, we conducted a retrospective population-based cohort study on singleton, full-term liveborn non-immunocompromised infants, stratified according to PPI use in early life. PPI dispensing in ambulatory care settings during pregnancy defined the exposure. Outcomes concerned serious infections in offspring identified between 3 and 12 months of age, excluding maternal origin infections during the first three months of life. Adjusted Odds Ratios (aORs) were estimated using logistic regression with multivariate models to control for potential confounders.

Results:

Out of the 2,485,545 infants included, 497,060 (23.3%) were prenatally exposed to PPI, and 97,767 (4.6%) used PPI in early life. Main infections were pulmonary and gastrointestinal infections. Prenatal

exposure to PPI was associated with serious infections in offspring (aOR, 1.09 (95% CI, 1.07–1.10) for infants without PPI use in early life. Conversely, no association was found for infants with PPI use in early life (aOR, 1.05 (95% CI, 1.00–1.11). Similar associations emerged regarding timing of exposure during pregnancy, various infections sites, and types. Gastrointestinal infections were the sole site with persistent significance in all models.

Conclusion:

Prenatal exposure to PPI is common and is not associated with a major risk of serious infections in infants during their first year of life. However, even after adjusting for several confounding factors, we cannot rule out a weak association, particularly among infants who did use PPI in early life. Considering these results comprehensively, the use of PPI during pregnancy may offer reassurance while emphasizing the importance of adhering to clinical guidelines.

Introduction

Gastroesophageal reflux disease (GORD), characterised by experiencing symptoms at least once a week for a duration of 12 months, was estimated to affect approximately 13% of people worldwide based on a meta-analysis, and 8% in France (1,2). While H2 receptor antagonists are a viable option, proton pump inhibitors (PPI) continue to be the preferred medical treatment for GORD (3). However, there is a notable issue of frequent over-prescription and prolonged use of PPI that does not align with recommended guidelines (2,3). In France, the overall prevalence of PPI use, both with and without a chronic condition, stands at 24% (2). During pregnancy, GORD impacts about 30% to 50% of pregnant women, with this prevalence tending to increase as gestation progresses (4). The use of PPI during pregnancy exhibits variation across different countries (5,6). In France, it is estimated that approximately 20 % of pregnant women are exposed to PPI at least once during pregnancy (7,8).

While the safety profile of PPI is more comprehensively described in adults, characterisation of adverse outcomes of PPI use in children, especially infants and in pregnant women, remains limited (9–12). Growing evidence indicates that suppressing gastric acidity might be a risk for susceptible infants and children, particularly those most vulnerable (13). Notably, concerns have been raised about prolonged PPI use in adults potentially increasing infection risk, pointing to the need for further exploration (9,10). Despite these concerns, studies exploring this potential risk in the paediatric population remain scarce (11,14–16).

Emerging evidence suggests that microbiota and its modifications could be associated with the susceptibility to childhood infections (17). Concerns have been raised regarding drugs that impact the microbiota of pregnant women, such as antibiotics, for which exposure has been associated with an increased risk of childhood infections in offspring (18,19).

As such, the overall impact of prenatal PPI exposure on the occurrence of infections in infancy merits exploration. In this regard, we conducted a nationwide population-based cohort study to assess the associations between prenatal exposure to PPI and the occurrence of serious infections during the first year of life in full-term infants.

Methods

Study design and participants

The study cohort was constituted from the French National Health Data System (*Système National des Données de Santé*, SNDS). This database consists of nationwide datasets linked by a unique pseudoanonymised patient identifier: the hospital discharge database and the national health insurance claim database. Currently, it encompasses approximately 99% of the French population

(20,21). In the database, linkage between infants and mothers is established through a unique identifier, allowing for the examination of healthcare and prescription data for both the prenatal period and the subsequent health outcomes of the infants.

The cohort included singleton liveborn infants from pregnancies which started between 1st January 2013 and 1st June 2018. The start of pregnancy was estimated by using the date of last menstrual period, or if that information was not available, by determining the gestational age at birth. To ensure continuous presence in the cohort and assess maternal medical history, we excluded infants born to women without recorded healthcare reimbursement expenses (such as medication or medical consultation) within the year preceding the start of pregnancy. We restricted our cohort to infants related to the first pregnancy of each woman that occurred during the study period. We also excluded infants born prematurely before 37 gestational weeks, as preterm birth is an established risk factor for early-life infections (22), as well as immunocompromised infants and infants with major congenital abnormalities diagnosed within their first year of life. Infants born to immunocompromised women, or women with a medical history of chronic infectious diseases or cancer were also excluded (**Table S1** in the Supporting Information). The included infants were followed until 12 months of age, or until death after the first 3 months of life, whichever occurred first. We further excluded infants without recorded healthcare reimbursement expenses in the SNDS between 6 and 12 months of life. To alleviate immortal time bias (23), infants who died during the first 3 months of life were excluded from the cohort.

Ethics

The dataset obtained approval from the National Institute of Health Data (*Institut National des Données de Santé*, INDS), the French Data Protection Commission (*Commission Nationale de l'Informatique et Liberté*, CNIL; agreement DE-2015-192) and the French committee for the protection of health care data (*Comité spécifique de Recherche sur les Données de Santé*, CERESS). The study followed the reporting recommendations outlined in the Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) guidelines.

Exposure

The exposure, treated as a Boolean variable, was defined as the dispensing of any proton pump inhibitors (PPI) in ambulatory care between seven days before the start of pregnancy until delivery. PPI were defined based on previously validated codes in the Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification (**Table S2** in the Supporting Information). The timing of exposure during pregnancy was classified as followed: first trimester from seven days before the start of pregnancy until the 91st day, second trimester from the 92nd day to the 182nd day, third trimester from the 183rd day until delivery.

Infants whose mothers were exposed to PPI between 30 days and seven days before pregnancy onset, were excluded to avoid a potential misclassification bias in PPI exposure.

Outcome

Serious infections were defined as any infection requiring hospitalisation, identified using validated codes based on the 10th Revision of the International Classification of Diseases (ICD-10) (**Table S3** and **Table S4** in the Supporting Information) (24,25). Only ICD-10 codes used for primary diagnoses were considered, i.e. infections resulting in the hospitalisation of the infant. Beforehand, serious infections were classified into ten groups based on infection sites, and also into six groups categorised by microbial agents. In secondary analyses, infants who experienced multiple infections were categorized into multiple groups corresponding to their respective infection site. Events were considered between 3 months and 12 months of the child's life, in order not to take into account maternal-foetal infections (26,27). For the primary analysis, the outcome was treated as a binary outcome, assessing whether an infant had at least one infection between 3 and 12 months of age.

Covariates

Potential covariates were collected across various time periods, ranging from one year before the start of pregnancy to 12 months of infant life (**Table S5** in the Supporting Information). Infant covariates included sex, low birth weight, mode of birth (28), calendar year and season of birth (29), and exposure to PPI from birth to 3 months of age (9). Maternal covariates consisted of age at the start of pregnancy, comorbidities (hypertension, diabetes, degenerative/neurological diseases, asthma, neurotic/mood disorders, addictive disorders, other psychiatric disorders, inflammatory bowel diseases, 122nrolment122 diseases), the number of distinct comedications before and during pregnancy, outpatient visits before and during pregnancy, hospitalisations before and during pregnancy, history of systemic antibiotic exposure before and during pregnancy (18), history of PPI exposure before pregnancy, socio-economic status as French deprivation index (*Fdep*) based on the postal code of the mother's residency (30), as well as enrollment in the complementary universal health insurance (*Couverture Maladie Universelle complémentaire*, CMUc (Complementary Universal Health Insurance)) during the year before the start of pregnancy.

Statistical analysis

The primary analysis involved univariate and multivariate logistic regression models used to estimate odds ratios (ORs) and their corresponding 95% confidence intervals (CIs) for serious infections associated with any prenatal PPI exposure. To account for the impact of early-life PPI use on subsequent serious infections in infants, the cohort was stratified by PPI use from birth to three months of age (**Figure 1**). Multivariate models were constructed using infant and maternal covariates

to account for potential confounders. We identified these potential confounders by selecting covariates that showed significant imbalances between infants prenatally exposed to PPIs and those unexposed, as well as between infants with and without infections ($p < 0.05$). Additionally, these covariates needed to represent at least one percent of the cohort. Secondary analyses included analyses based on the trimester of exposure during pregnancy, the site of serious infections, and the type of microbial agent (**Table S3** and **Table S4** in the Supporting information). Moreover, a sensitivity analysis was conducted to account for potential exposure misclassification, redefining exposure as having at least two PPI dispensings between seven days before pregnancy and the time of birth. Missing data only pertained to the socio-economic deprivation index (3.9% of missing data). Infants with missing data on the socio-economic deprivation index were excluded from multivariate analyses. All analyses were conducted using R software, version 4.2.2 (R Foundation for Statistical Computing).

Results

Characteristics of the cohort

Among 2,485,545 singleton live births, 2,129,357 infants were included in the study, of which 497,060 infants (23.3%) were prenatally exposed to at least one PPI (**Figure S1** in the Supporting Information). When compared to unexposed infants, infants with prenatal PPI exposure exhibited a higher occurrence of births during winter (26.2% vs 24.8%), were more likely to be born through a caesarean section (20.0% vs 18.3%), and had a higher likelihood of using PPI during the first three months of life (6.1% vs 4.1%). Their mothers presented with a higher prevalence of comorbidities such as asthma and mood disorders, a greater frequency of exposure to systemic antibiotics before or during pregnancy, a greater frequency of exposure to PPI in the year preceding pregnancy, and a higher socio-economic deprivation index (**Table 1**).

Risk of serious infections in infants

Overall, 25,826 infants (52.2 per 1,000) prenatally exposed to PPI had at least one serious infection between three and 12 months of age, and 73,071 infants prenatally unexposed (44.8 per 1,000). Unadjusted models displayed an odds ratio (OR) of 1.11 (95% CI, 1.05–1.17) for infants with PPI use in early life and an OR of 1.16 (95% CI, 1.14–1.18) for infants without PPI use within the same timeframe (**Figure 2**). The most important factors found in the multivariate model included the season of birth, sex, low birth weight, a young maternal age, the socio-economic deprivation index, a high count of comedICATIONS, outpatient visits and hospitalisations during pregnancy, maternal exposure to systemic antibiotics during pregnancy, and maternal asthma (**Table S8** in the Supplement). The adjusted models exhibited an OR of 1.05 (95% CI, 1.00–1.11) for infants with early-life PPI use and an OR of 1.09 (95% CI, 1.07–1.10) for infants without early-life PPI use. Similar associations were observed when

accounting for the timing of exposure. For infants with PPI use in early life, the adjusted ORs were 1.09 (95% CI, 1.00–1.18), 1.08 (95% CI, 1.00–1.16), and 1.04 (95% CI, 0.98–1.11) for exposure during the first, second, and third trimesters of pregnancy, respectively. In contrast, for infants without PPI use in early life, the adjusted ORs were 1.12 (95% CI, 1.09–1.15), 1.11 (95% CI, 1.08–1.13), and 1.07 (95% CI, 1.05–1.09) for exposure during the first, second, and third trimesters of pregnancy, respectively (**Figure 2**).

Risk by site of infection

The most frequent serious infections were pulmonary infections (41,076, i.e. 19.3 per 1,000 infants) and gastro-intestinal infections (32,152, i.e. 15.1 per 1,000 infants), followed by ear, nose and throat infections (12,175, i.e. 5.7 per 1,000 infants), and urinary tract infections (11,743, i.e. 5.5 per 1,000 infants) (**Figure 3**, and **Table S6** in the Supporting information). Significant ORs were found solely in cases of gastro-intestinal infections for both unadjusted and adjusted models. Adjusted ORs were 1.11 (95% CI, 1.02–1.21) for infants with PPI use in early life, and were 1.15 (95% CI, 1.12–1.18) for infants without early-life PPI use (**Figure 3**). Other infection sites, including pulmonary infections, ear, nose and throat infections, and urinary tract infections demonstrated significant ORs in unadjusted and adjusted models, but only for infants without early-life PPI use. As such, regarding pulmonary infections, for infants without PPI use in early life, the OR was 1.11 (95% CI, 1.09–1.14), and the adjusted OR was 1.05 (95% CI, 1.03–1.08). Conversely, for infants with early-life PPI use, the ORs were 1.06 (95% CI, 0.98–1.16) for the unadjusted model and 1.03 (95% CI, 0.95–1.13) for the adjusted model. Similar patterns were observed for ear, nose and throat infections, and urinary tract infections (**Figure 3**). Furthermore, musculoskeletal infections and nervous system infections did not yield significant ORs across all considered models, while ophthalmological infections and cardiovascular system infections produced inconclusive ORs (**Figure 3**).

Risk by causal microbial agent

The prevailing pathogens mainly concerned viral infections (61,349, i.e. 28.8 per 1,000 infants) (**Figure 4** and **Table S7** in the Supporting information). Significant ORs were observed exclusively in unadjusted models for viral infections and unspecified types of infections. Unadjusted ORs for infants with early-life PPI use were 1.11 (95% CI, 1.04–1.19) for viral infections and 1.13 (95% CI, 1.04–1.23) for unspecified types of infections. Furthermore, unadjusted ORs for infants without early PPI use within the same timeframe were 1.14 (95% CI, 1.12–1.16) for viral infections and 1.22 (95% CI, 1.19–1.25) for unspecified types of infections (**Figure 4**). Adjusted models for viral infections displayed a significant association for infants without PPI use in early life (aOR, 1.07 (95% CI, 1.05–1.09)), but not for infants with PPI use in early life (aOR, 1.06 (95% CI, 0.99–1.14)) (**Figure 4**). Similar patterns were observed for unspecified types of infections. While bacterial infections showed a significant association for the

unadjusted model for infants without PPI use in early life (OR, 1.09 (95% CI, 1.03–1.15)), no significance was found for the unadjusted model for infants with PPI use in early life (OR, 1.16 (95% CI, 0.97–1.40). Moreover, when considering adjusted models, no model demonstrated significant ORs for bacterial infections (aOR, 1.09 (95% CI, 0.90–1.32) for infants with early-life PPI use; aOR, 1.04 (95% CI, 0.98–1.10) for infants without early-life PPI use) (**Figure 4**). Notably, fungal infections, mycobacterial infections and parasitic infections were inconclusive in producing results (**Figure 4**).

Sensitivity analysis

After redefining exposure as at least two PPI dispensings during pregnancy, comparable patterns were observed. Unadjusted OR was 1.15 (95% CI, 1.07–1.23) for infants with PPI use in early life, and an OR of 1.18 (95% CI, 1.16–1.21) for infants without PPI use within the same timeframe (**eFigure 2** in the Supporting Information). Similarly to the main analysis, the adjusted models exhibited an OR of 1.07 (95% CI, 1.00–1.15) for infants with early-life PPI use, and an OR of 1.09 (95% CI, 1.07–1.12) for infants without early-life PPI (**eFigure 2** in the Supporting Information).

Discussion

In this nationwide population-based cohort study in full-term infants along with their mothers, our findings revealed a weak association between prenatal PPI exposure and serious infections in infants during their first year of life. Notably, this association was observed specifically among infants who did not PPI use in early life. Conversely, this association was not statistically significant for infants with PPI use in early life. Similar associations were observed regardless of the timing of exposure during pregnancy. The most common sites of infections were pulmonary; gastrointestinal; ear, nose and throat; and urinary infections. Of these, only gastrointestinal infections showed statistically significant associations in all models used in this study. Additionally, significant associations were also found for other sites of infection, such as pulmonary; ear, nose and throat; and urinary tract infections, mainly for infants without PPI use in early life. Solely viral infections and unspecified types of infections showed significant associations after adjustment, in infants without early-life PPI use. Results for other microbial agents were inconclusive.

Existing published literature

Childhood infections during the early stages of life constitute a significant global health concern (31,32). They contribute to approximately one out of every five childhood deaths, primarily driven by respiratory tract infections and more generally by bacterial infections (32–34). Furthermore, the factors contributing to the risk of severe infections in early childhood encompass various parameters, including in utero development, premature birth, being born with a small gestational size, as well as genetic factors. Growing evidence underscores the influence of both prenatal and postnatal

environmental exposures, including instances of drug exposure, in shaping the susceptibility to infections (35–41).

Limited research exists on investigating the correlation between maternal drug exposure and infant infections. Currently, some studies have assessed the risk for major malformations in infants exposed to PPI in utero (42,43), while others have assessed allergic diseases such as asthma or atopia (44–46). Limited data are available regarding the risk of infection but several studies supported a causal relationship between PPI and an increased susceptibility to enteric infections, with specific focus on *Clostridioides difficile* infection (9,10,12). Notably, a meta-analysis encompassing numerous trials and a large paediatric cohort revealed a 1.33-fold higher likelihood of *C. difficile* infection due to PPI use (47). However, age and PPI use emerged as independent variables associated with severe outcomes in children with *C. difficile* (48). Additionally, conflicting evidence exists regarding the impact of PPI use in neonatal intensive care units, particularly concerning necrotizing enterocolitis and sepsis risk (49,50). Divergent findings also characterised the relationship between PPI use and community-acquired pneumonia (14,51). The most recent study encompassed 1,262,424 children and demonstrated a consistent association between PPI exposure and an increased risk of various serious infections (aHR, 1.34; 95%CI, 1.32-1.36). Additionally, elevated risks were also evident for both bacterial (aHR, 1.56; 95%CI, 1.50-1.63) and viral infections (aHR, 1.30; 95%CI, 1.28-1.33) (12).

Pathophysiological hypotheses

The early stages of childhood are characterised by consistent immune system activation due to exposure to novel infectious agents, fostering innate and adaptive immunity development (52–54). While identifiable causes of immune compromise or epidemic circumstances exist, the complex interplay of genetic and environmental factors contributing to the variability in susceptibility to infections remains incompletely comprehended. Genetic factors are likely to exert a significant influence on individual susceptibility to infections (35–40). Regarding potential underlying mechanisms proposed for adverse reactions associated with PPI use in children, it has been hypothesised that in relation to allergic diseases, the hindered activation of gastric and pancreatic proteases might be linked to compromised protein processing and the emergence of food-specific IgE. Additionally, the increase in mucosal permeability and alterations in the gastrointestinal microbiota, particularly due gastric acid suppression, have also been suggested as potential contributors (11,55). Notably, disruptions in the gastrointestinal microbiota have been associated with increased susceptibility to infections. While the transformation of microbiota composition is acknowledged during infancy (56), it is understood that foetal microbial colonisation might begin in utero. Hence, prenatal exposures could significantly shape the infant microbiota (57). Maternal dysbiosis might be transferred to the foetus, influencing ongoing foetal immunological development and potentially impacting susceptibility to serious infections in the

early stages of life (57–60). Our study found a slight but significant association with serious infections during the first year of life among infants prenatally exposed to PPI. Yet, this association was restricted to infants who did not use PPI use in early life. This suggests that PPI might disrupt the developing microbiota, potentially accounting for the observed infection risk. Our findings could also incite conjectural hypotheses that the risk of disruption is more pronounced when exposure occurs in early life compared to prenatal exposure. Furthermore, concerning PPI impact on the microbiota, our results indicate a non-specific innate immune response in infancy, during the development of adaptive immune responses (61–63). Changes in microbial ecology might have enduring effects, influencing infant microbiota and subsequent immune maturation. These changes could also be connected to the emergence of immune-mediated conditions in offspring such as asthma (44–46). In addition to non-specific innate immune alterations, PPI could potentially weaken the immune-mediated resilience to infections. They may also interfere with the roles of neutrophils, monocytes, endothelial, and epithelial cells. These effects could directly impact various immune system functions (64). Moreover, baseline gut microbiota composition has been linked to serological immunoglobulin G responses to vaccination and vaccine efficacy (65). However, the exact involved mechanisms still require comprehensive explanation and clarification.

Public health considerations

PPI use during pregnancy concerns around one in five pregnancies, as observed in our study and corroborated by others (7,8). A French study conducted on pregnant women between 2010 and 2018, using SNDS data, revealed that the proportion of pregnant women exposed to PPI doubled, increasing from 12.2% in 2010 to 26.0% in 2018 (8). To the best of our knowledge, this study is the first to assess the risk of serious infections among offspring exposed to PPI in utero. While we have observed a weak but significant association in infants prenatally exposed to PPI but not using them in early life, we cannot rule out the possibility of a low risk in these infants. Nevertheless, our findings offer reassurance by excluding a major risk of prenatal PPI exposure in the occurrence of serious infections in offspring. Consequently, in terms of public health implications regarding increased susceptibility to infections following prenatal PPI exposure, the impact seems relatively limited. However, given previous evidence linking early-life PPI exposure to an increased risk of serious infections (11), and considering that early-life exposure may have a more substantial impact on the infant microbiota compared to prenatal exposure, the observed inconsistency in our models might be attributed to this factor.

Strengths and limitations

This study presents several strengths and limitations. Our study relies on a nationwide claims database covering about 99% of the French population, allowing the establishment of large cohorts.

Furthermore, our study has been adjusted for multiple potential confounding factors, including socio-demographic information, specific medical conditions, and other medication exposures. Moreover, a significant strength of our study lies in assessing the combined effects of early-life PPI exposure and prenatal PPI exposure on the risk of infection. An additional analysis conducted on infants deceased within the first 3 months of life revealed no noteworthy differences in the characteristics of this subset compared to the broader cohort of included infants, ruling out a survival bias (**Table S9** in the Supporting Information). Lastly, the ICD-10 codes used to identify hospitalisations associated with serious infections were previously validated (24,25).

Our study also has certain limitations. First, PPI exposure was determined based on reimbursement of PPI prescriptions in ambulatory care. While pregnant women have demonstrated a high compliance rate when taking medicines for functional gastro-intestinal disorders, peptic ulcer and gastroesophageal reflux disease (around 90%) (66), the exposure in our study might be biased, especially if PPIs were prescribed for preventive reasons or used without a prescription. Additionally, considering the frequent occurrence of GORD during pregnancy, it is plausible that a pregnant woman needing over-the-counter (OTC) PPIs might also have received a prescription for PPI use. Furthermore, adherence to PPI prescriptions could not be assessed, as this information is not available in the SNDS. Second, this claims database, designed primarily for medico-administrative purpose rather than research, offers reduced potential for misclassification bias, though the possibility remains. However, as PPI exposure was collected prospectively for reimbursement purposes, our study mitigated recall bias. Moreover, certain factors such as breastfeeding status, known to confer protective benefits against infections (67,68), parity, smoking habits, and the use of alcohol or other substances, were not available in this database. It is important to acknowledge that the absence of data on these factors may impact the comprehensive understanding of the observed association. Nevertheless, our study aligns with existing literature by considering variables such as caesarean section, infant sex, antibiotic exposure before or during pregnancy, and maternal asthma, all of which have been identified as possible confounders influencing susceptibility to infections (18,19,69–71). While we acknowledge the possibility of residual confounding or confounding by indication, it is important to highlight that our study lacks data on specific indications, hindering our ability to directly address this limitation. Recognizing the significance of these factors, future research should further explore the potential impact of confounding on our observed associations.

Conclusion

Our study revealed that prenatal exposure to PPI is common and is not associated with a major risk of serious infections in infants during their first year of life. However, even after accounting for several

confounding factors, we cannot rule out a weak association, restricted to infants not using PPI in early life. Caution should be exercised in extrapolating these results, and as such, causation cannot be established. Further research is warranted to explore potential causal mechanisms. In light of these findings, taking a comprehensive perspective, the use of PPI during pregnancy could offer a degree of reassurance, while still underlining the importance of adhering to recommended clinical guidelines.

References

1. Eusebi LH, Ratnakumaran R, Yuan Y, Solaymani-Dodaran M, Bazzoli F, Ford AC. Global prevalence of, and risk factors for, gastro-oesophageal reflux symptoms: a meta-analysis.
2. Tuppin P, Rivière S, Deutsch D, Gastaldi-Menager C, Sabaté JM. Burden of drug use for gastrointestinal symptoms and functional gastrointestinal disorders in France: a national study using reimbursement data for 57 million inhabitants. *Therap Adv Gastroenterol*. Janv 2019;12:175628481985379.
3. Katz PO, Dunbar K, Schnoll-Sussman FH, Greer KB, Yadlapati R, Spechler SJ. ACG Clinical Guideline: Guidelines for the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease. 2023;
4. Zielinski R, Searing K, Deibel M. Gastrointestinal Distress in Pregnancy: Prevalence, Assessment, and Treatment of 5 Common Minor Discomforts. *Journal of Perinatal & Neonatal Nursing*. Janv 2015;29(1):23-31.
5. Engeland A, Bjørge T, Klungsoyr K, Hjellvik V, Skurtveit S, Furu K. Trends in prescription drug use during pregnancy and postpartum in Norway, 2005 to 2015. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. Sept 2018;27(9):995-1004.
6. Gerbier E, Graber SM, Rauch M, Marxer CA, Meier CR, Baud D, et al. Use of drugs to treat symptoms and acute conditions during pregnancy in outpatient care in Switzerland between 2014 and 2018: analysis of Swiss healthcare claims data. *Swiss Med Wkly*. 28 nov 2021;151(4748):w30048.
7. Tuppin P, Rivière S, Deutsch D, Gastaldi-Menager C, Sabaté JM. Burden of drug use for gastrointestinal symptoms and functional gastrointestinal disorders in France: a national study using reimbursement data for 57 million inhabitants. *Therap Adv Gastroenterol*. Janv 2019;12:175628481985379.
8. Meyer A, Fermat M, Drouin J, Carbonnel F, Weill A. Drug use for gastrointestinal symptoms during pregnancy: A French nationwide study 2010–2018. *Lupattelli A, éditeur. PloS ONE*. 22 janv 2021;16(1):e0245854.
9. De Bruyne P, Ito S. Toxicity of long-term use of proton pump inhibitors in children. *Arch Dis Child*. Janv 2018 ;103(1) :78-82.
10. Vilcu AM, Sabatte L, Blanchon T, Souty C, Maravic M, Lemaitre M, et al. Association Between Acute Gastroenteritis and Continuous Use of Proton Pump Inhibitors During Winter Periods of Highest Circulation of Enteric Viruses. *JAMA Netw Open*. 27 nov 2019;2(11):e1916205.
11. Dipasquale V, Cicala G, Spina E, Romano C. A Narrative Review on Efficacy and Safety of Proton Pump Inhibitors in Children. *Front Pharmacol*. 10 févr 2022;13:839972.
12. Lassalle M, Zureik M, Dray-Spira R. Proton Pump Inhibitor Use and Risk of Serious Infections in Young Children. *JAMA Pediatr [Internet]*. 14 août 2023 [cité 23 août 2023] ; Disponible sur : <https://jamanetwork.com/journals/jamapediatrics/fullarticle/2808367>
13. Cohen S, Bueno de Mesquita M, Mimouni FB. Adverse effects reported in the use of gastroesophageal reflux disease treatments in children: a 10 years literature review: Gastroesophageal reflux disease in children. *Br J Clin Pharmacol*. Août 2015 ;80(2) :200-8.
14. Canani RB, Cirillo P, Roggero P, Romano C, Malamisura B, Terrin G, et al. Therapy With Gastric Acidity Inhibitors Increases the Risk of Acute Gastroenteritis and Community-Acquired Pneumonia in Children. *Pediatrics*. 1 mai 2006;117(5):e817-20.

15. Shakhnovich V, Ward RM, Kearns GL. Failure of Proton Pump Inhibitors to Treat GERD in Neonates and Infants: A Question of Drug, Diagnosis, or Design. *Clin Pharmacol Ther.* Sept 2012;92(3):388-92.
16. Eze P, Balsells E, Kyaw MH, Nair H. Risk factors for *Clostridium difficile* infections – an overview of the evidence base and challenges in data synthesis. *Journal of Global Health.* Juin 2017;7(1):010417.
17. Moroishi Y, Gui J, Hoen AG, Morrison HG, Baker ER, Nadeau KC, et al. The relationship between the gut microbiome and the risk of respiratory infections among newborns. *Commun Med.* 14 juill 2022;2(1):87.
18. Nakitanda AO, Kieler H, Odsbu I, Rhedin S, Almqvist C, Pasternak B, et al. In-utero antibiotic exposure and subsequent infections in infancy: a register-based cohort study with sibling analysis. *American Journal of Obstetrics & Gynecology MFM.* Avr 2023;5(4):100860.
19. Miller JE, Wu C, Pedersen LH, de Klerk N, Olsen J, Burgner DP. Maternal antibiotic exposure during pregnancy and hospitalization with infection in offspring: a population-based cohort study. *International Journal of Epidemiology.* 1 avr 2018;47(2):561-71.
20. 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.* Août 2017;26(8):954-62.
21. Blotière PO, Weill A, Dalichampt M, Billionnet C, Mezzarobba M, Raguideau F, et al. Development of an algorithm to identify pregnancy episodes and related outcomes in health care claims databases: An application to antiepileptic drug use in 4.9 million pregnant women in France. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* Juill 2018;27(7):763-70.
22. Collins A, Weitkamp JH, Wynn JL. Why are preterm newborns at increased risk of infection? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* Juill 2018;103(4):F391-4.
23. Ukah UV, Aibibula W, Platt RW, Dayan N, Reynier P, Filion KB. Time-related biases in perinatal pharmacoepidemiology: A systematic review of observational studies. *Pharmacoepidemiology and Drug.* Déc 2022;31(12):1228-41.
24. Sahli L, Lapeyre-Mestre M, Derumeaux H, Moulis G. Positive predictive values of selected hospital discharge diagnoses to identify infections responsible for hospitalization in the French national hospital database. *Pharmacoepidemiology and Drug.* Juill 2016;25(7):785-9.
25. Meyer A, Taine M, Drouin J, Weill A, Carbonnel F, Dray-Spira R. Serious Infections in Children Born to Mothers With Inflammatory Bowel Disease With In Utero Exposure to Thiopurines and Anti-Tumor Necrosis Factor. *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* Juin 2022;20(6):1269-1281.e9.
26. ACOG Committee Opinion. Prevention of Group B Streptococcal Early-Onset Disease in Newborns. 2020;135(2):22.
27. NCCWCH 2012 I – Antibiotics for early-onset neonatal infection- antibiotics for the prevention and treatment of early-onset neonatal infection.pdf.
28. Miller JE, Goldacre R, Moore HC, Zeltzer J, Knight M, Morris C, et al. Mode of birth and risk of infection-related hospitalisation in childhood: A population cohort study of 7.17 million births from 4 high-income countries. *Smith GC, éditeur. PloS Med.* 19 nov 2020;17(11):e1003429.
29. Palosse-Cantaloube L, Hurault-Delarue C, Beau AB, Montastruc JL, 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. *Pharmacological Research.* Nov 2016 ;113 :557-62.

30. Ghosn W. Indicateurs écologiques synthétiques du niveau socio-économique pour la recherche en Santé. :13.
31. Sinha A, Yokoe D, Platt R. Epidemiology of neonatal infections: experience during and after hospitalization. *Pediatric Infectious Disease Journal*. Mars 2003;22(3):244-50.
32. Ferreras-Antolín L, Oligbu G, Okike IO, Ladhani S. Infection is associated with one in five childhood deaths in England and Wales: analysis of national death registrations data, 2013–15. *Arch Dis Child*. Sept 2020;105(9):857-63.
33. Vos T, Lim SS, Abbafati C, Abbas KM, Abbasi M, Abbasifard M, et al. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet*. Oct 2020;396(10258):1204-22.
34. Tregoning JS, Schwarze J. Respiratory Viral Infections in Infants: Causes, Clinical Symptoms, Virology, and Immunology. *Clin Microbiol Rev*. janv 2010;23(1):74-98.
35. Behrooz L, Balekian DS, Faridi MK, Espinola JA, Townley LP, Camargo CA. Prenatal and postnatal tobacco smoke exposure and risk of severe bronchiolitis during infancy. *Respiratory Medicine*. Juill 2018;140:21-6.
36. Bush NR, Savitz J, Coccia M, Jones-Mason K, Adler N, Boyce WT, et al. Maternal Stress During Pregnancy Predicts Infant Infectious and Noninfectious Illness. *The Journal of Pediatrics*. Janv 2021;228:117-125.e2.
37. Gauthier TW, Drews-Botsch C, Falek A, Coles C, Brown LAS. Maternal Alcohol Abuse and Neonatal Infection: Alcoholism: Clinical & Experimental Research. Juin 2005;29(6):1035-43.
38. Goshen S, Novack L, Erez O, Yitshak-Sade M, Kloog I, Shtein A, et al. The effect of exposure to particulate matter during pregnancy on lower respiratory tract infection hospitalizations during first year of life. *Environ Health*. Déc 2020;19(1):90.
39. Miller JE, Goldacre R, Moore HC, Zeltzer J, Knight M, Morris C, et al. Mode of birth and risk of infection-related hospitalisation in childhood: A population cohort study of 7.17 million births from 4 high-income countries. Smith GC, éditeur. *PloS Med*. 19 nov 2020;17(11):e1003429.
40. Tsao NW, Sayre EC, Hanley G, Sadatsafavi M, Lynd LD, Marra CA, et al. Risk of preterm delivery and small-for-gestational-age births in women with autoimmune disease using biologics before or during pregnancy: a population-based cohort study. *Ann Rheum Dis*. 1 mars 2018;annrheumdis-2018-213023.
41. Williams EJ, Embleton ND, Bythell M, Ward Platt MP, Berrington JE. The changing profile of infant mortality from bacterial, viral and fungal infection over two decades. *Acta Paediatr*. Oct 2013;102(10):999-1004.
42. Thélin CS, Richter JE. Review article: the management of heartburn during pregnancy and lactation. *Aliment Pharmacol Ther*. Févr 2020;51(4):421-34.
43. Li CM, Zhernakova A, Engstrand L, Wijmenga C, Brusselaers N. Systematic review with meta-analysis: the risks of proton pump inhibitors during pregnancy. *Aliment Pharmacol Ther*. Févr 2020;51(4):410-20.
44. Dehlink E, Yen E, Leichtner AM, Hait EJ, Fiebiger E. First evidence of a possible association between gastric acid suppression during pregnancy and childhood asthma: a population-based register study. *Clinical & Experimental Allergy*. Févr 2009 ;39(2) :246-53.

45. Lai T, Wu M, Liu J, Luo M, He L, Wang X, et al. Acid-Suppressive Drug Use During Pregnancy and the Risk of Childhood Asthma: A Meta-analysis. *Pediatrics*. 1 févr 2018;141(2):e20170889.
46. Noh Y, Jeong HE, Choi A, Choi EY, Pasternak B, Nordeng H, et al. Prenatal and Infant Exposure to Acid-Suppressive Medications and Risk of Allergic Diseases in Children. *JAMA Pediatr*. 1 mars 2023;177(3):267.
47. Anjewierden S, Han Z, Foster CB, Pant C, Deshpande A. Risk factors for *Clostridium difficile* infection in pediatric inpatients: A meta-analysis and systematic review. *Infect Control Hosp Epidemiol*. Avr 2019;40(4):420-6.
48. Chang TH, Hsu WY, Yang TI, Lu CY, Hsueh PR, Chen JM, et al. Increased age and proton pump inhibitors are associated with severe *Clostridium difficile* infections in children. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*. Août 2020;53(4):578-84.
49. Patil UP, Bailey SM, Wachtel EV, Orosz E, Zarchin R, Mally PV. Efficacy of and potential morbidities associated with the use of antacid medications in preterm neonates. *Journal of Perinatal Medicine [Internet]*. 27 janv 2017 [cité 23 août 2023];45(8). Disponible sur : <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/jpm-2016-0285/html>
50. Singh N, Dhayade A, Mohamed AL, Chaudhari TV. Morbidity and Mortality in Preterm Infants following Antacid Use: A Retrospective Audit. *International Journal of Pediatrics*. 2016;2016:1-6.
51. Velasco-Benítez CA. Proton Pump Inhibitors and Infant Pneumonia/Other Lower Respiratory Tract Infections: National Nested Case-control Study. *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition*. Janv 2019;68(1):e19.
52. Albrecht M, Arck PC. Vertically Transferred Immunity in Neonates: Mothers, Mechanisms and Mediators. *Front Immunol*. 31 mars 2020;11:555.
53. Levy O. Innate immunity of the newborn: basic mechanisms and clinical correlates. *Nat Rev Immunol*. Mai 2007;7(5):379-90.
54. Ygberg S, Nilsson A. The developing immune system – from foetus to toddler: Developing immune system – from foetus to toddler. *Acta Paediatrica*. Févr 2012;101(2):120-7.
55. Koyyada A. Long-term use of proton pump inhibitors as a risk factor for various adverse manifestations. *Therapies*. Janv 2021;76(1):13-21.
56. Ronan V, Yeasin R, Claud EC. Childhood Development and the Microbiome—The Intestinal Microbiota in Maintenance of Health and Development of Disease During Childhood Development. *Gastroenterology*. Janv 2021;160(2):495-506.
57. Collado MC, Rautava S, Aakko J, Isolauri E, Salminen S. Human gut colonisation may be initiated in utero by distinct microbial communities in the placenta and amniotic fluid. *Sci Rep*. mars 2016;6(1):23129.
58. Nyangahu DD, Lennard KS, Brown BP, Darby MG, Wendoh JM, Havyarimana E, et al. Disruption of maternal gut microbiota during gestation alters offspring microbiota and immunity. *Microbiome*. Déc 2018;6(1):124.
59. Romano-Keeler J, Weitkamp JH. Maternal influences on fetal microbial colonization and immune development. *Pediatr Res*. Janv 2015;77(1-2):189-95.
60. Mueller NT, Bakacs E, Combellick J, Grigoryan Z, Dominguez-Bello MG. The infant microbiome development: mom matters. *Trends in Molecular Medicine*. Févr 2015;21(2):109-17.

61. Mishra A, Lai GC, Yao LJ, Aung TT, Shental N, Rotter-Maskowitz A, et al. Microbial exposure during early human development primes fetal immune cells. *Cell*. Juin 2021;184(13):3394-3409.e20.
62. Rackaityte E, Halkias J. Mechanisms of Fetal T Cell Tolerance and Immune Regulation. *Front Immunol*. 9 avr 2020;11:588.
63. Goenka A, Kollmann T. Development of immunity in early life. *Journal of Infection*. Juin 2015;71(Suppl1):S112-20.
64. Fisher L, Fisher A. Acid-Suppressive Therapy and Risk of Infections: Pros and Cons. *Clin Drug Investig*. Juill 2017;37(7):587-624.
65. Ng SC, Peng Y, Zhang L, Mok CK, Zhao S, Li A, et al. Gut microbiota composition is associated with SARS-CoV-2 vaccine immunogenicity and adverse events. *Gut*. Juin 2022;71(6):1106-16.
66. de Jonge L, de Walle HEK, de Jong-van den Berg LTW, van Langen IM, Bakker MK. Actual Use of Medications Prescribed During Pregnancy: A Cross-Sectional Study Using Data from a Population-Based Congenital Anomaly Registry. *Drug Saf*. Août 2015;38(8):737-47.
67. Størdal K, Lundeby KM, Brantsæter AL, Haugen M, Nakstad B, Lund-Blix NA, et al. Breastfeeding and Infant Hospitalization for Infections: Large Cohort and Sibling Analysis. *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition*. Août 2017;65(2):225-31.
68. Victora CG, Bahl R, Barros AJD, França GVA, Horton S, Krasevec J, et al. Breastfeeding in the 21st century: epidemiology, mechanisms, and lifelong effect. *The Lancet*. Janv 2016;387(10017):475-90.
69. Tsao NW, Lynd LD, Sayre EC, Sadatsafavi M, Hanley G, De Vera MA. Use of biologics during pregnancy and risk of serious infections in the mother and baby: a Canadian population-based cohort study. *BMJ Open*. Févr 2019;9(2):e023714.
70. Muenchhoff M, Goulder PJR. Sex Differences in Pediatric Infectious Diseases. *Journal of Infectious Diseases*. 15 juill 2014;209(suppl 3):S120-6.
71. Carroll KN, Gebretsadik T, Minton P, Woodward K, Liu Z, Miller EK, et al. Influence of maternal asthma on the cause and severity of infant acute respiratory tract infections. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. Mai 2012;129(5):1236-42.

Table

Table 1. Cohort characteristics^a

	Exposed				Unexposed (n = 1 632 297)
	All trimesters (n = 497 060)	First trimester (n = 152 848)	Second trimester (n= 192 085)	Third trimester (n = 317 980)	
Children characteristics					
Male child	248 849 (50.1)	74 242 (48.6)	97 812 (50.9)	160 066 (50.3)	826 441 (50.6)
Female child	248 211 (50.0)	78 606 (51.4)	94 273 (49.1)	157 914 (49.7)	805 856 (49.4)
Low birth weight	50 574 (10.2)	15 562 (10.2)	19 337 (10.1)	32 020 (10.1)	176 068 (10.8)
Mode of delivery					
Vaginal delivery	397 549 (80.0)	121 091 (79.2)	151 800 (79.0)	255 375 (80.3)	1 333 207 (81.7)
Caesarian section	99 511 (20.0)	31 757 (20.8)	40 285 (21.0)	62 605 (19.7)	299 090 (18.3)
Year of birth					
2013	24 130 (4.9)	7 485 (4.9)	8 141 (4.2)	15 464 (4.9)	107 229 (6.6)
2014	97 333 (19.6)	29 555 (19.3)	36 405 (19.0)	61 802 (19.4)	385 670 (23.6)
2015	102 592 (20.6)	31 419 (20.6)	39 238 (20.4)	65 494 (20.6)	350 318 (21.5)
2016	98 212 (19.8)	30 368 (19.9)	39 084 (20.4)	63 178 (19.9)	297 189 (18.2)
2017	86 055 (17.3)	26 555 (17.4)	34 164 (17.8)	55 185 (17.4)	247 049 (15.1)
2018	78 046 (15.7)	24 331 (15.9)	30 914 (16.1)	49 772 (15.7)	217 516 (13.3)
2019	10 692 (2.2)	3 135 (2.1)	4 139 (2.2)	7 085 (2.2)	27 326 (1.7)
Season of birth					
Spring	116 707 (23.5)	35 200 (23.0)	47 198 (24.6)	74 686 (23.5)	372 537 (22.2)
Summer	117 896 (23.7)	39 521 (25.9)	48 133 (25.1)	70 872 (22.3)	407 035 (24.9)
Autumn	132 214 (26.6)	41 320 (27.0)	46 724 (24.3)	85 842 (27.0)	447 720 (27.4)
Winter	130 243 (26.2)	36 807 (24.1)	50 030 (26.1)	86 580 (27.2)	405 005 (24.8)
Exposed to PPI between 0 and 3 months of age	30 118 (6.1)	9 573 (6.3)	12 541 (6.5)	20 186 (6.4)	67 649 (4.1)
Maternal characteristics					
Maternal age, mean (SD), year	30.6 +/- 5.2	30.8 +/- 5.3	30.8 +/- 5.2	30.7 +/- 5.1	30.3 +/- 5.1
< 20	3 497 (0.70)	1 062 (0.69)	1 191 (0.62)	1 986 (0.62)	14 658 (0.90)
20-24	55 653 (11.2)	16 980 (11.1)	20 175 (10.5)	33 341 (10.5)	190 809 (11.7)
25-29	157 318 (31.7)	46 532 (30.4)	59 445 (31.0)	100 300 (31.5)	534 382 (32.7)
30-34	166 070 (33.4)	50 315 (32.9)	64 825 (33.8)	108 326 (34.1)	553 710 (33.9)
≥35	114 522 (23.0)	37 959 (24.8)	46 449 (24.2)	74 027 (23.3)	338 738 (20.8)
Maternal comorbidities					
Cardiovascular diseases	1 483 (0.30)	561 (0.37)	635 (0.33)	906 (0.28)	3 586 (0.22)
Hypertension	6 878 (1.4)	2 598 (1.7)	3 023 (1.6)	4 474 (1.4)	15 014 (0.92)
Diabetes	3 310 (0.67)	1 226 (0.80)	1 405 (0.73)	2 050 (0.64)	8 762 (0.54)
Degenerative/neuro. Diseases	1 393 (0.28)	500 (0.33)	526 (0.27)	883 (0.28)	3 791 (0.23)
Asthma	21 910 (4.4)	7 782 (5.1)	9 781 (5.1)	14 288 (4.5)	43 231 (2.7)
Chronic respiratory diseases	272 (0.05)	104 (0.07)	129 (0.07)	191 (0.06)	549 (0.03)

	Exposed				Unexposed
Liver disorders	553 (0.11)	254 (0.17)	234 (0.12)	326 (0.10)	1 240 (0.08)
Pancreatic disorders	207 (0.04)	95 (0.06)	79 (0.04)	126 (0.04)	418 (0.03)
Other LTDs	612 (0.12)	219 (0.14)	260 (0.14)	379 (0.12)	1 661 (0.10)
Psychotic disorders	2 398 (0.48)	823 (0.54)	1 048 (0.55)	1 574 (0.49)	5 642 (0.35)
Neurotic / mood disorders	23 937 (4.8)	8 457 (5.5)	10 278 (5.4)	15 747 (5.0)	48 384 (3.0)
Intellectual disability	91 (0.02)	36 (0.02)	36 (0.02)	51 (0.02)	274 (0.02)
Addictive disorders	3 248 (0.65)	940 (0.61)	1 336 (0.70)	2 128 (0.67)	8 969 (0.55)
Psychiatric disorders that began in childhood	117 (0.02)	43 (0.03)	41 (0.02)	70 (0.02)	321 (0.02)
Other psychiatric disorders	1 424 (0.29)	467 (0.31)	606 (0.32)	967 (0.30)	2 992 (0.18)
Inflammatory bowel diseases	1 476 (0.30)	506 (0.33)	610 (0.32)	954 (0.30)	3 809 (0.23)
Rheumatismal diseases	1 018 (0.20)	440 (0.29)	418 (0.22)	604 (0.19)	1 911 (0.12)
Lupus	386 (0.08)	159 (0.10)	185 (0.10)	255 (0.08)	734 (0.04)
Other inflammatory diseases	432 (0.09)	219 (0.14)	187 (0.10)	255 (0.08)	812 (0.05)
Cystic fibrosis	48 (0.01)	23 (0.02)	32 (0.02)	33 (0.01)	53 (0.00)
Chronic kidney failure	4 (0.00)	1 (0.00)	1 (0.00)	4 (0.00)	4 (0.00)
History of exposure to systemic antibiotics the year before pregnancy	293 076 (59.0)	95 965 (62.8)	116 609 (60.7)	185 054 (58.2)	830 077 (50.9)
History of exposure to systemic antibiotics during pregnancy	253 860 (51.1)	84 354 (55.2)	101 363 (52.8)	158 830 (50.0)	685 869 (42.0)
History of exposure to proton pump inhibitors the year before pregnancy	136 212 (27.4)	58 879 (38.5)	59 773 (31.1)	82 387 (25.9)	231 251 (14.2)
Number of distinct maternal comedications the year before pregnancy, mean (SD)	10.9 +/- 7.9	12.7 +/- 8.7	11.5 +/- 8.2	10.6 +/- 7.7	8.2 +/- 6.4
0	18 835 (3.8)	43 62 (2.9)	6 486 (3.4)	12 569 (4.0)	99 222 (6.1)
1-5	116 560 (23.5)	27 464 (18.0)	41 161 (21.4)	78 290 (24.6)	550 599 (33.7)
6-10	140 769 (28.3)	38 788 (25.4)	53 136 (27.7)	91 427 (28.8)	499 252 (30.6)
11-20	164 941 (33.2)	56 666 (37.1)	66 289 (34.5)	102 834 (32.3)	404 865 (24.8)
> 20	55 955 (11.3)	25 568 (16.7)	25 013 (13.0)	32 860 (10.3)	78 359 (4.8)
Number of distinct maternal comedications during pregnancy, mean (SD)	10.6 +/- 5.0	12.1 +/- 5.4	11.1 +/- 5.2	10.3 +/- 5.0	7.0 +/- 4.1
0	44 (0.01)	44 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	30 417 (1.9)
1-5	66 241 (13.3)	11 603 (7.6)	22 035 (11.5)	46 641 (14.7)	635 017 (38.9)
6-10	210 069 (42.3)	55 020 (36.0)	76 910 (40.0)	137 091 (43.1)	680 374 (41.7)
11-20	200 503 (40.3)	75 527 (49.4)	83 131 (43.3)	122 204 (38.4)	275 693 (16.9)
> 20	20 203 (4.1)	10 654 (7.0)	10 009 (5.2)	12 044 (3.8)	10 796 (0.66)

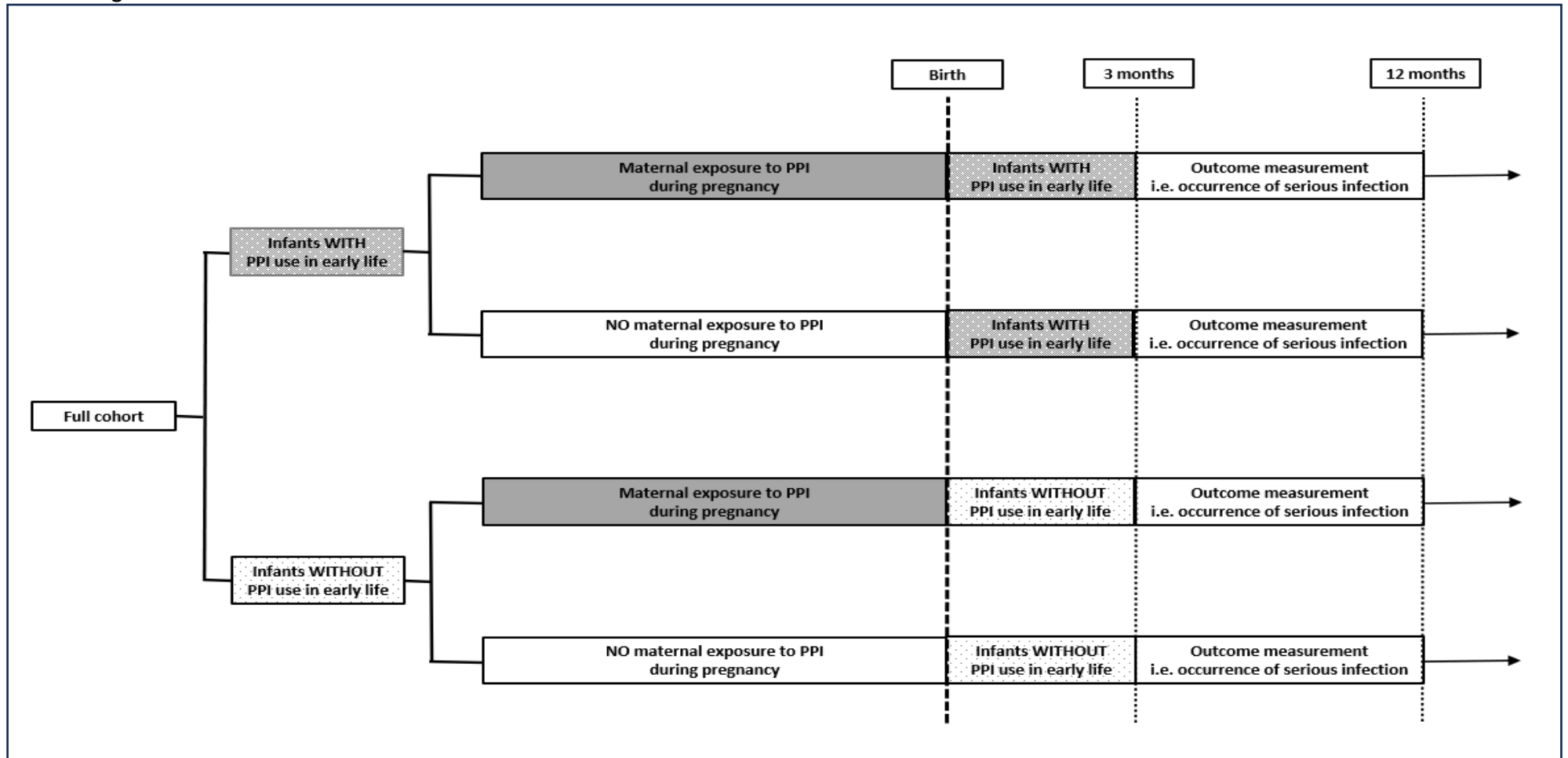
Number of maternal outpatient visits the year before pregnancy, mean (SD)	7.2 +/- 6.8	8.3 +/- 7.5	7.6 +/- 7.1	7.0 +/- 6.7	5.8 +/- 5.6
0	24 077 (4.8)	6 199 (4.1)	8 772 (4.6)	15 868 (5.0)	100 361 (6.2)
1-2	87 324 (17.6)	22 084 (14.5)	31 845 (16.6)	58 030 (18.3)	369 424 (22.6)
3-4	93 447 (18.8)	25 143 (16.5)	34 651 (18.0)	61 535 (19.4)	357 478 (21.9)
5-10	184 435 (37.1)	57 316 (37.5)	71 746 (37.4)	117 310 (36.9)	573 316 (35.1)
> 10	107 777 (21.7)	42 106 (27.6)	45 071 (23.5)	65 237 (20.5)	231 718 (14.2)
Number of maternal outpatient visits during pregnancy, mean (SD)	12.9 +/- 6.2	13.8 +/- 6.7	13.2 +/- 6.4	12.7 +/- 6.0	11.7 +/- 5.4
0	1 193 (0.24)	353 (0.23)	441 (0.23)	761 (0.24)	7 646 (0.47)
1-5	33 724 (6.8)	9 199 (6.0)	12 350 (6.4)	22 079 (7.0)	141 388 (8.7)
6-10	149 631 (30.1)	40 335 (26.4)	55 794 (29.1)	98 882 (31.1)	584 338 (35.8)
11-20	263 752 (53.1)	82 699 (54.1)	102 537 (53.4)	167 544 (52.7)	806 443 (49.4)
> 20	48 760 (9.8)	20 262 (13.3)	20 963 (10.9)	28 714 (9.0)	92 482 (5.7)
Number of maternal hospitalizations the year before pregnancy, mean (SD)	0.35 +/- 0.82	0.39 +/- 0.88	0.38 +/- 0.86	0.35 +/- 0.81	0.28 +/- 0.71
0	377 111 (75.9)	112 897 (73.9)	143 509 (74.7)	242 102 (76.1)	1 298 119 (79.5)
1	86 090 (17.3)	27 882 (18.2)	34 399 (17.9)	54 556 (17.2)	252 204 (15.5)
2	22 269 (4.5)	7 733 (5.1)	9 227 (4.8)	14 092 (4.4)	56 443 (3.5)
≥3	11 590 (2.3)	4 336 (2.8)	4 950 (2.6)	7 230 (2.3)	25 531 (1.6)
Number of maternal hospitalizations during pregnancy, mean (SD)	0.44 +/- 0.97	0.57 +/- 1.1	0.47 +/- 1.02	0.41 +/- 0.93	0.3 +/- 0.79
0	359 288 (72.3)	101 294 (66.3)	136 732 (71.2)	235 771 (74.2)	1 292 521 (79.2)
1	91 155 (18.3)	31 974 (20.9)	35 980 (18.7)	55 522 (17.5)	244 526 (15.0)
2	28 669 (5.8)	11 555 (7.6)	11 564 (6.0)	16 730 (5.3)	63 226 (3.9)
≥3	17 948 (3.6)	8 025 (5.3)	7 809 (4.1)	9 957 (3.1)	32 024 (2.0)
French socio-demographic deprivation index (Fdep), mean (SD)	0.02 +/- 1.57	0.07 +/- 1.6	0.03 +/- 1.56	-0.01 +/- 1.55	-0.04 +/- 1.58
Fdep Q1	92 443 (19.2)	27 377 (18.8)	35 195 (18.9)	60 461 (19.5)	317 779 (20.3)
Fdep Q2	96 446 (20.1)	28 812 (19.8)	37 191 (19.9)	63 099 (20.3)	315 574 (20.3)
Fdep Q3	94 792 (19.7)	28 088 (19.3)	36 860 (19.8)	61 792 (19.9)	312 133 (19.9)
Fdep Q4	96 791 (20.1)	28 405 (19.5)	37 947 (20.4)	63 244 (20.4)	312 308 (19.9)
Fdep Q5	100 632 (20.9)	32 980 (22.6)	39 276 (21.1)	62 039 (20.0)	308 468 (19.7)
CMUc	17 423 (3.5)	6 859 (4.5)	6 889 (3.6)	9 645 (3.0)	48 326 (3.0)

Abbreviations: CMUc, Couverture Maladie Universelle complémentaire (complementary universal health insurance); SD, standard deviation; PPI, Proton Pump Inhibitor.

A Data are presented as number (percentage) unless otherwise stated

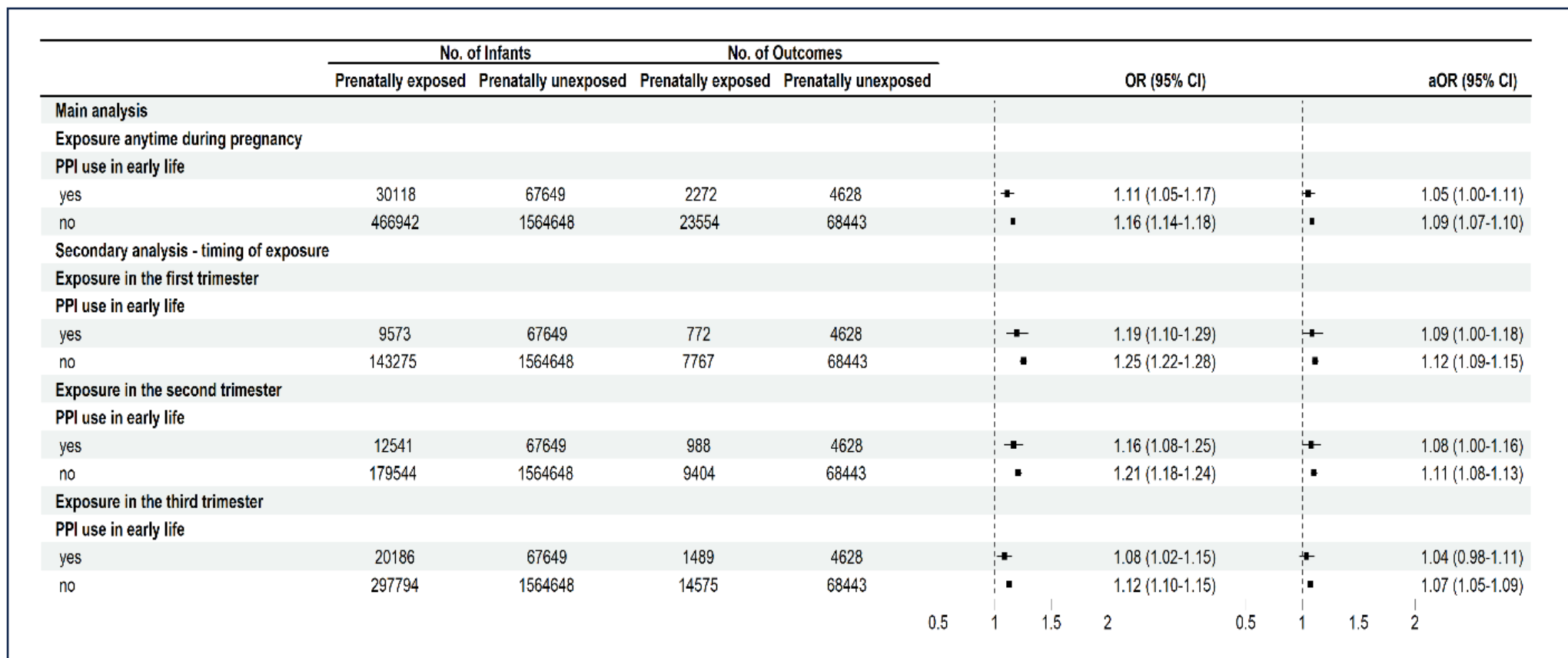
Figures

Figure 1. Stratification scheme



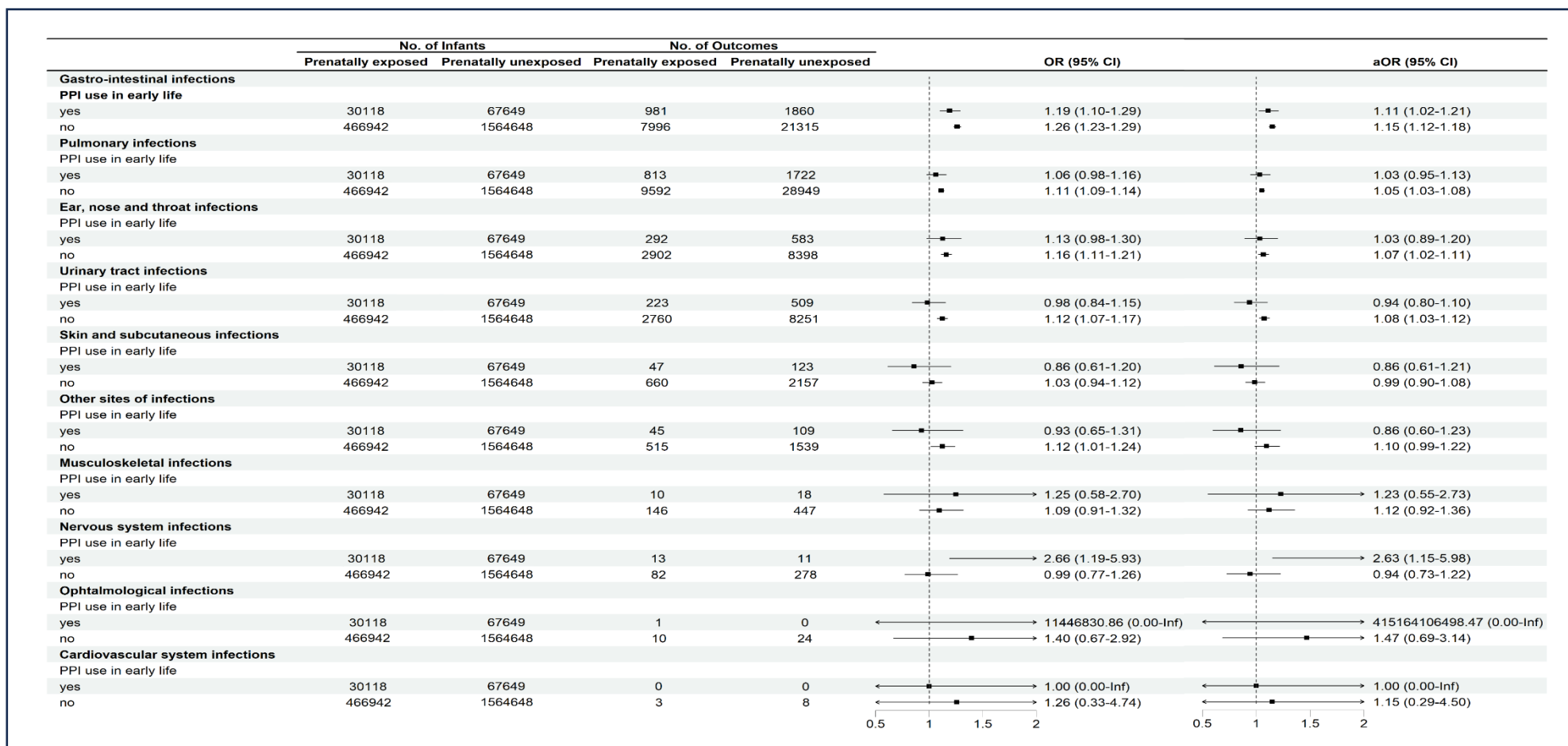
Footnote: The scheme displays the design of the cohort stratification. The stratification relies on Proton Pump Inhibitors (PPI) use in early life, between birth and 3 months of age, preceding the outcome measure, which is the occurrence of serious infection between 3 and 12 months of age.

Figure 2. Odds Ratio (OR) for Serious Infections in Infants According to Prenatal Exposure to Proton Pump Inhibitors – main analysis and trimester of pregnancy-specific exposure



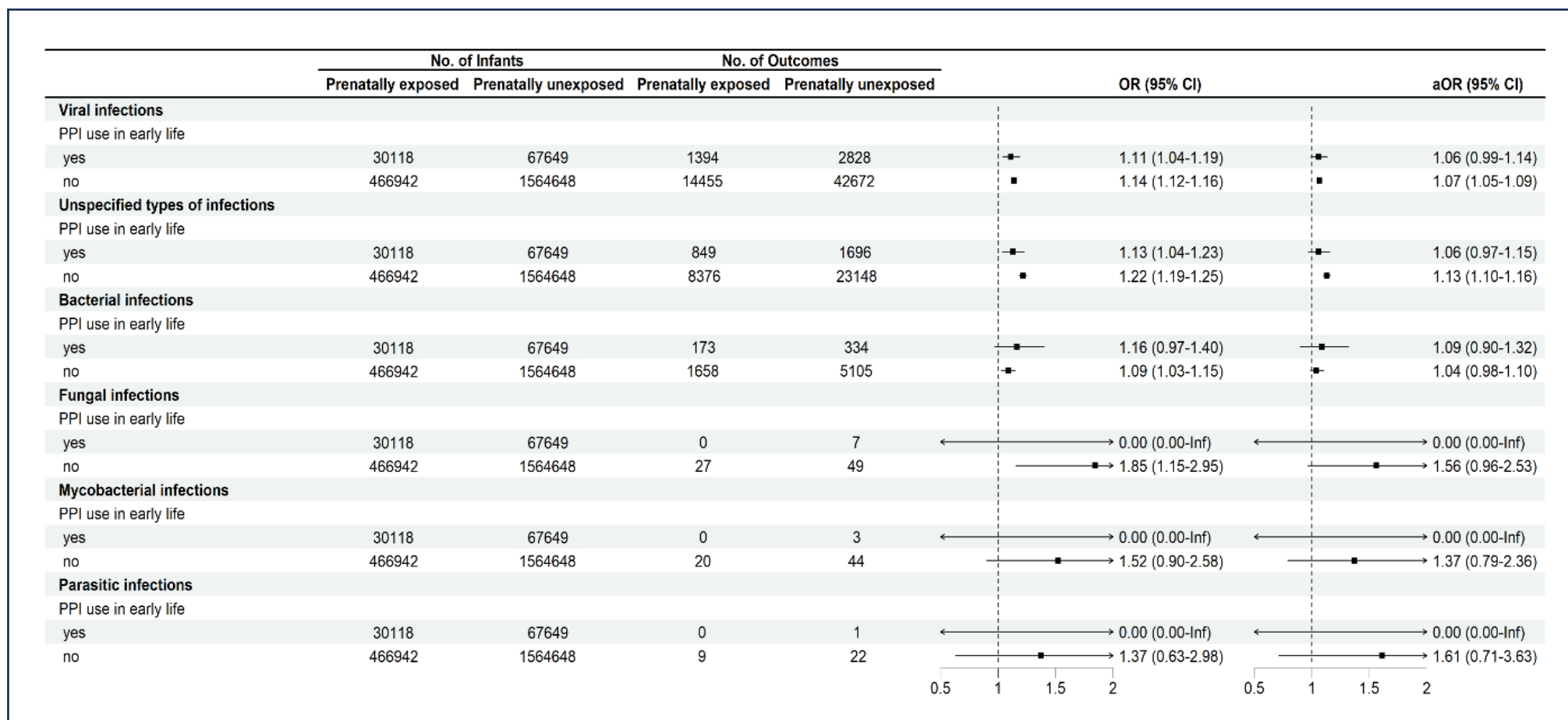
Footnote: The graph presents result for stratified unadjusted and adjusted analyses using logistic regression models. Pre-selected covariates were employed to account for all potential confounders, including sex, low birth weight, mode of birth, calendar year, and season of birth, as well as PPI use in early life. Age at the start of pregnancy, comorbidities (hypertension, asthma, mood disorders), history of systemic antibiotic exposure before and during pregnancy, history of PPI exposure before pregnancy, the number of distinct maternal comedications before pregnancy, outpatient visits before pregnancy, hospitalisations before pregnancy, French socio-economic deprivation index (Fdep), and 139rolment in complementary universal health insurance were also considered.

Figure 3. Odds Ratio (OR) for Site-Specific Serious Infections in Infants Based on Prenatal Exposure to Proton Pump Inhibitors



Footnote: The graph presents result for stratified unadjusted and adjusted analyses using logistic regression models. Pre-selected covariates were employed to account for all potential confounders, including sex, low birth weight, mode of birth, calendar year, and season of birth, as well as PPI use in early life. Age at the start of pregnancy, comorbidities (hypertension, asthma, mood disorders), history of systemic antibiotic exposure before and during pregnancy, history of PPI exposure before pregnancy, the number of distinct maternal comedications before pregnancy, outpatient visits before pregnancy, hospitalisations before pregnancy, French socio-economic deprivation index (Fdep), and 140 enrolment in complementary universal health insurance were also considered.

Figure 4. Ratio (OR) for Microbial Agent-Specific Serious Infections in Infants Based on Prenatal Exposure to Proton Pump Inhibitors



Footnote: The graph presents result for stratified unadjusted and adjusted analyses using logistic regression models. Pre-selected covariates were employed to account for all potential confounders, including sex, low birth weight, mode of birth, calendar year, and season of birth, as well as PPI use in early life. Age at the start of pregnancy, comorbidities (hypertension, asthma, mood disorders), history of systemic antibiotic exposure before and during pregnancy, history of PPI exposure before pregnancy, the number of distinct maternal comedications before pregnancy, outpatient visits before pregnancy, hospitalisations before pregnancy, French socio-economic deprivation index (Fdep), and 141 enrolment in complementary universal health insurance were also considered.

Supporting Information

Additional Supporting Information may be found in the online version of this article:

Figure S1. Cohort flowchart

Figure S2. Odds Ratio (OR) for serious infections in infants according to prenatal exposure to proton pump inhibitors – sensitivity analysis

Table S1. Codes used for cohort build up

Table S2. List of Proton Pump Inhibitors available in France (ATC codes)

Table S3. List of ICD-10 codes for serious infections according to infection sites

Table S4. List of ICD-10 codes for serious infections according to microbial agents

Table S5. List of covariates

Table S6. Number of infants with serious infections between 3 and 12 months of age – classified by sites of infection

Table S7. Number of infants with serious infections between 3 and 12 months of age – classified by microbial agents

Table S8. Odds Ratio and 95% confidence intervals for covariates included in the multivariate logistic regression model for the main analysis

Table S9. Cohort characteristics: Comparison between infants included in the cohort and infants deceased between 0 and 3 months of age

Supplementary figures

Figure S1. Cohort flowchart

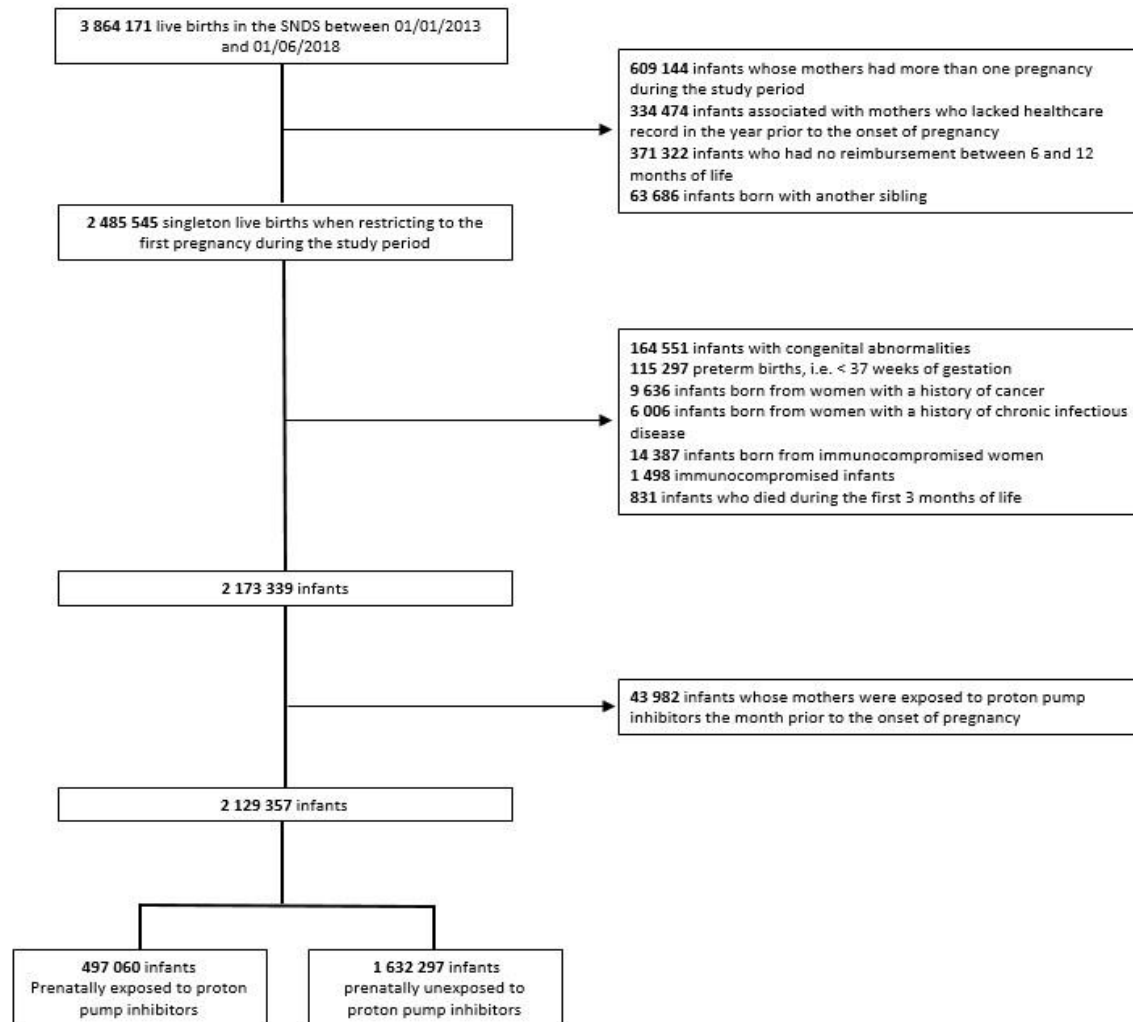
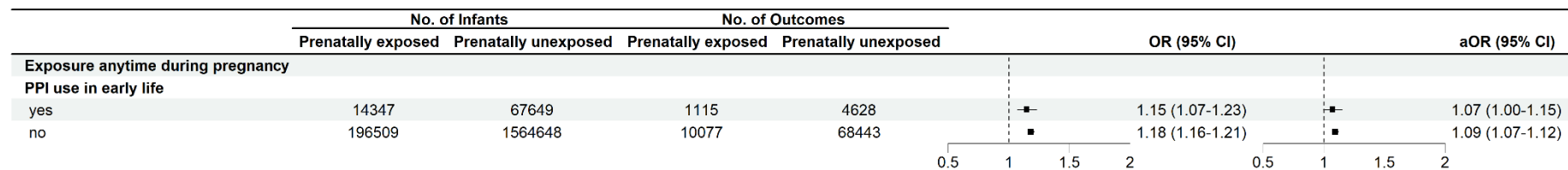


Figure S2 Odds Ratio (OR) for Serious Infections in Infants According to Prenatal Exposure to Proton Pump Inhibitors – Sensitivity Analysis



Analyses were conducted both unadjusted and adjusted using logistic regression models, utilising data from the French National Health Data System (SNDS) spanning from January 1st, 2013, to June 1st, 2018. Both unadjusted and adjusted models are presented, stratified by proton pump inhibitors use in early life, i.e. between birth to 3 months of age.

Supplementary tables

Table S1. Codes used for cohort build up

Women diagnosed with chronic infectious diseases	
Labels	Codes
Medical history of HIV	Exclusion of infants born from mothers presenting at least one of the following ICD-10 codes the year before the start of pregnancy: B20 – B24, F024, Z21
	Any following ICD-10 codes related to a LTD the year before the start of pregnancy: B20 – B24, F024, Z21
	Exclusion of infants born from mothers presenting at least three reimbursed dispensed prescriptions of any following ATC codes the year before the start of pregnancy: J05AF01, J05AF02, J05AF03, J05AF04, J05AF06, J05AF13, J05AG01, J05AG03, J05AG04, J05AG05, J05AG06, J05AR0, J05AR02, J05AR04, J05AE01, J05AE02, J05AE03, J05AE04, J05AE05, J05AE07, J05AE08, J05AE09, J05AE10, J05AR10, J05AJ01, J05AJ03, J05AR06, J05AR08, J05AR09, J05AR13, J05AR18, J05AR19, J05AR20, J05AR21, J05AR24, J05AX07, J05AX08, J05AX09, J05AX12
	Exclusion of infants born from mothers presenting one of the following NABM codes related to biological act the year before the start of pregnancy: 0805, 0806, 1691, 4117, 4122
Medical history of hepatitis B or hepatitis C	Exclusion of infants born from mothers presenting at least one of the following ICD-10 codes the year before the start of pregnancy: B18
	Exclusion of infants born from mothers presenting one of the following ICD-10 codes related to a LTD the year before the start of pregnancy: B18
	Exclusion of infants born from mothers presenting at least three reimbursed dispensed prescriptions of any following ATC codes the year before the start of pregnancy: J05AF08, J05AF10, J05AF11, L03AB05, L03AB09, L03AB10, L03AB11, J05AB04, J05AP01, J05AE11, J05AP02, J05AE12, J05AP03, J05AE14, J05AP51, J05AP55, J05AP56, J05AX, J05AP08, J05AP09, J05AP53, J05AP54
	Exclusion of infants born from mothers presenting at least three reimbursed dispensed prescriptions of any following UCD codes the year before the start of pregnancy: 9212525, 9212531, 9362992
	Exclusion of infants born from mothers presenting at least three reimbursed dispensed prescriptions of any following CIP13 codes the year before the start of pregnancy: 3400935196712, 3400935196941
	Exclusion of infants born from mothers presenting one of the following NABM codes related to biological act the year before the start of pregnancy: 4125, 4124
Medical history of tuberculosis	Exclusion of infants born from mothers presenting one of the following ICD-10 codes related to a LTD the year before the start of pregnancy: A15 – A19

Women diagnosed with a cancer	
Label	Codes
Medical history of cancer	Exclusion of infants born from mothers presenting at least one of the following ICD-10 codes (any or primary or related diagnosis) the year before the start of pregnancy: C00 – C26, C30 – C32, C4, C50 – C58, C64 – C69, C7 – C9, D00, D013, D014, D015, D017, D019, D020, D023, D024, D03 – D06, D070 – D073, D09 Any following ICD-10 codes related to a LTD the year before the start of pregnancy: C00 – C26, C30 – C32, C4, C50 – C58, C64 – C69, C7 – C9, D00 – D07, D09
Immunocompromised women	
Label	Codes
Immunosuppressants used to treat a mother	Exclusion of infants born from mothers presenting at least three reimbursed dispensed prescriptions of any following ATC code the year before the start of pregnancy or during pregnancy: L (antineoplastic and immunomodulating agents) Exclusion of infants born from mothers presenting at least one reimbursed dispensed prescription of any UCD codes the year before the start of pregnancy or during pregnancy: 9197719, 9197702, 9403691, 9423831, 9428165, 9427467, 9427450 (rituximab)
Immunocompromised infants	
Label	Codes
Immunocompromised infants	Exclusion of infants presenting at least one of the following ICD-10 codes: D80 – D84 (serious combined immunodeficiency); T82-T86, Y830, Z94, Z95 (transplants); C00-C97, D00-D09, D37-D48 (malignancies); B20-B24, Z21 (HIV infection) Exclusion of infants presenting at least two reimbursed dispensed prescriptions of any following ATC code: L (antineoplastic and immunomodulating agents) Exclusion of infants presenting at least one reimbursed dispensed prescription of any UCD codes: 9197719, 9197702, 9403691, 9423831, 9428165, 9427467, 9427450 (rituximab)
Infants diagnosed with congenital abnormalities	
Label	Codes
Infants diagnosed with congenital abnormalities	Exclusion of infants presenting at least one of the following ICD-10 codes: Q00 – Q99 (chromosomal abnormalities and congenital malformations); P350, P351, P371 (congenital viral infections associated with malformations)

ICD-10: International Classification of Diseases and Related Health Problems (10th revision); ATC: Anatomical Therapeutic Chemical classification system; UCD: Unité Commune de Dispensation (Common Dispensation Unit); CIP: Code Identifiant de la Présentation (Medicine Identity Code); NABM: Nomenclature des Actes de Biologie Médicale (Nomenclature of Medical Biology Acts); HIV: Human Immunodeficiency Virus; LTD: Long-Term Disease

Table S2. List of Proton Pump Inhibitors available in France (ATC codes)

5th level label	Fifth level ATC codes
Omeprazole	A02BC01
Pantoprazole	A02BC02
Lansoprazole	A02BC03
Rabeprazole	A02BC04
Esomeprazole	A02BC05

Table S3. List of ICD-10 codes for serious infections according to infection sites

Labels	ICD-10 codes
Pulmonary infections	
Pneumonia	A481, B012, B052, B250, J09-J18
Other acute lower respiratory infections	A37, A420, B38-B40, B44, B45, B485, B583, B953, J20-J22, U04
Lung abscess	J85
Pleural empyema	J86
Gastro-intestinal infections	
Intestinal infectious disease	A00-A09, K238, K93820
Cholangitis	K800-K801, K803-K804, K810, K830, K8700
Liver abscess	K750
Skin and subcutaneous tissue infections	
Erysipelas	A46
Dermatophytosis and other superficial mycoses	B35-B36
Cellulitis and abscesses	J340, L02-L03
Viral infections characterized by skin and mucous membrane lesions	A60, B000-B002, B007-B009, B018-B019, B027-B029, B054-B059, B068-B069, B08-B09
Other local infections of skin, oral tissue, and subcutaneous tissue	A320, A363, A38, B87, K113, K122, L00-L01, L04-L05, L08, L303, M726
Urinary tract infections	
Acute pyelonephritis	N10, N136
Acute cystitis	N300
Urinary tract infection of unspecified site	N390
Ear, nose and throat infections	
Mastoiditis	H70, H750
Nasopharyngitis	A361
Rhinitis	J00
Sinusitis	J01
Pharyngitis	J02
Pharyngeal, retropharyngeal, and parapharyngeal abscess	J36, J390-J391
Tonsillitis	A360, J03
Laryngitis and epiglottitis	A362, J04, J05, J37
Acute upper respiratory infections of multiple and unspecified sites	A368-A369, J06
Infections of external ear and acute otitis media	B053, H600-H603, H620-H623, H651, H66, H670-H671, H680
Nervous system infections	
Viral meningitis	A87, B003, B010, B021, B051, G020
Bacterial meningitis	A321, A390, G00, G01
Encephalitis and other neurological infections	A80-A86, A88-A89, B004, B011, B020, B022, B050, B060, G021, G028, G04-G07

Musculoskeletal infections	
Infectious arthritis	M00-M01
Infectious spondylopathies	M462, M463, M465, M491-M493
Infectious myositis	M600, M630-M632
Synovitis and tenosynovitis	M650-M651
Osteomyelitis	M86, M901-M902
Ophthalmological infections	
Herpetic ocular infections	B005, B023
Conjunctivitis	B30, B580, H105, H130-H131, H191-H192, H220
Eyelid, lacrimal apparatus and eye orbit infections	H000, H010, H030-H031, H061
Cardiovascular system infections	
Acute infective pericarditis	I301, I320-I321
Acute infective endocarditis	I330
Acute infective myocarditis	I400, I410-I412
Other cardiopathies	I520-I521
Other infections	
Sepsis, systemic inflammatory response syndrome (SIRS) of infectious origin and septic shock	A327, A40-A41, R572, R650-R651
Certain bacterial infections	A20-A28, A34-A35, A421-A44, A480, A482-A49, A66-A79, B950-B952, B954-B958, B96, K670
Viral infections	A92-A99, B252, B258, B259, B26-B27, B33-B34, B97
Fungal infections	B37, B41-B43, B46-B484, B487-B49
Protozoal infections	B50-B57, B581-B582, B588-B589, B60-B64
Helminthiases	B65-B83
Mycobacterial infections	A15-A19, A31, K230, K673, K930, M011, M490, M900, N330, N740, N741
Unspecified infectious diseases	B99

NB: infections were identified from the PMSI database using primary diagnostic.

Table S4. List of ICD-10 codes for serious infections according to microbial agents

Labels	ICD-10 codes
Bacterial infections	A00–A05, A20–A28, A32, A34–A40, A410–A415, A42–49, A66–A79, B95–B96, G00–G01, G042, G050, H000, H010, H105, H600–H603, H620, H651, H66, H670, H70, I320, I410, I520, J020, J030, J051, J13–J15, J160, J170, J200–J202, J340, J36, J390–J391, J85–J86, K113, K122, K670, K800–K801, K803–K804, K810, K830, L00–L03, L05, L080–L081, M00, M010, M012, M013, M491–M492, M630, M650, M726, N136, N300, P36, P372, P38, R572
Viral infections	A08, A60, A80–A99, B00–B02, B05–B06, B08–B09, B25–B27, B30, B33–B34, B97, G020, G041, G051, H191, H621, H671, I411, J00, J04, J050, J09–J12, J171, J203–J207, J21, J37, K2380, K8700, K93820, M014–M015, P35
Fungal infections	B35–B49, G021, H622, J172, M016, P375
Parasitic infections	A06–A07, B50–B58, B60–B83, B87, H030, H061, H130, J173, M631, P371, P373–P374
Mycobacterial infections	A15–A19, A31, K230, K673, K930, M011, M490, M900, N330, N740, N741, P370
Unspecified type of infections	A09, A418–A419, B99, G028, G040, G048–G049, G052–G058, G06–G07, H031, H131, H192, H220, H623, H680, H750, I301, I321, I330, I400, I412, I521, J01, J028–J029, J038–J039, J06, J168, J178, J18, J208–J209, J22, K750, L04, L088–L089, L303, M018, M462–M463, M465, M493, M600, M632, M651, M86, M901–M902, N10, N390, P378–P379, P39, R650–R651, U04

NB: infections were identified from the PMSI database using primary diagnostic.

Table S5. List of covariates

Infant covariates	
Variable Label and characterization	Variable outcome
Infant sex	1 = Male 2 = Female
Low birthweight (grams), i.e. small for gestational age defined as birthweights below the 10 th percentile for babies of the same gestational age	Continuous
Mode of birth defined as vaginal, caesarean section (CCAM code JQGA002, JQGA003, JQGA004, JQGA005)	Categorised as: vaginal or caesarean section
Calendar year of childbirth, i.e. year of birth included as each year as its own category instead of a 5-year block	Continuous
Season of birth, i.e. autumn, winter, spring, and summer based on the month of birth and categorised upon solstice and equinox dates: 22 nd March – 21 st June; 22 nd June – 21 st September; 22 nd September – 21 st December; 22 nd December – 21 st March	Characters, 4 seasons: spring, summer, autumn, winter
Infants exposed to proton pump inhibitors in early life, i.e. at least one reimbursement of proton pump inhibitor (ATC code A02BC) between day 0 and day 90 of life	Boolean: yes/no
Maternal covariates	
Variable Label	Variable outcome
Maternal age at the index date	Continuous variable; Categorised as : <20, 20-<25, 25-<30, 30-<35, >=35
Maternal comorbidities – history of cardiovascular diseases: Any diagnosis (hospitalization) coded upon one of the following ICD-10 code the year before the start of pregnancy: I05 – I08; I110; I200, I20 – I26; I130; I132; I139; I34 – I39; I44; I45; I47 – I49; I50; I60 – I64; I67 – I69; I702; I739; I740; I743 – I745; J81; K761 AND/OR Any following ICD-10 codes related to a LTD the year before the start of pregnancy: I01; I05 – I09; I11; I13; I20 – I25; I27; I28; I30 – I44; I45; I47 – I49; I50 – I52; I60 – I69; I74; I77 – I83; I87; I95; I99; G81; K55; P29; Q20 – Q28; R00; T82; Z95	Boolean: yes/no AND/OR Boolean: yes/no
Maternal comorbidities – history of hypertension: At least 3 reimbursed dispensed prescriptions of any following ATC codes the year before the start of pregnancy: C02AB02, C02AC01, C02AC02, C02AC05, C02AC06, C02CA01, C02CA06, C02DC01, C02LA01, C03AA01, C03AA03, C03BA04, C03BA10, C03BA11, C03BX03, C03CA01, C03CA02, C03CA03, C03DA01, C03DB01, C03EA01, C03EA04, C07AA02, C07AA03, C07AA05, C07AA06, C07AA12, C07AA15, C07AA16, C07AA23, C07AB02, C07AB03, C07AB04, C07AB05, C07AB07, C07AB08, C07AB12, C07AG01, C07BA02, C07BB02, C07BB03, C07BB07, C07BB12, C07CA03, C07DA06, C07FB02, C07FB03, C08CA01, C08CA02, C08CA03, C08CA04, C08CA05, C08CA08, C08CA09, C08CA11, C08CA13, C08CX01, C08DA01, C08DB01, C08GA02, C09AA01, C09AA02, C09AA03, C09AA04, C09AA05, C09AA06, C09AA07, C09AA08, C09AA09, C09AA10, C09AA13, C09AA15, C09AA16, C09BA01, C09BA02, C09BA03, C09BA04, C09BA05, C09BA06, C09BA07, C09BA09, C09BA15, C09BB02, C09BB04, C09BB07, C09BB10, C09BX02, C09CA01, C09CA02, C09CA03, C09CA04,	Number of occurrences

<p>C09CA06, C09CA07, C09CA08, C09DA01, C09DA02, C09DA03, C09DA04, C09DA06, C09DA07, C09DA08, C09DB01, C09DB02, C09DB04, C09XA02, C09XA52, C10BX03</p>	
<p>Maternal comorbidities – history of diabetes: Any diagnosis (hospitalization) coded upon one of the following ICD-10 code the year before the start of pregnancy: E10 – E14; G590; G632; G730; G990; H280; H360; I792; L97; M142; M146; N083 AND/OR Any following ICD-10 codes related to a LTD the year before the start of pregnancy: E10 – E14 AND/OR At least 3 reimbursed dispensed prescriptions of any following ATC codes the year before the start of pregnancy: A10</p>	<p>Boolean: yes/no AND/OR Boolean: yes/no AND/OR Number of occurrences</p>
<p>Maternal comorbidities – history of degenerative/neurological diseases: Any diagnosis (hospitalization) coded upon one of the following ICD-10 code the year before the start of pregnancy: F00 – F03; G20; G30; G35; G40; G41; G70 – G73; G82; F023; F051 AND/OR Any following ICD-10 codes related to a LTD the year before the start of pregnancy: B91; F00 – F03; G20; G30; G35; G40; G41; G70 – G73; G82; F023; F051; Q04 – Q07 AND/OR At least 3 reimbursed dispensed prescriptions of any following ATC codes the year before the start of pregnancy: L03AB07; L03AB08; L03AB13; L03AX13; L04AA23; L04AA27; L04AA31; N07XX07; N07XX09; N04BA02; N04BA03; N04BC01; N04BC02; N04BC04; N04BC07; N04BC08; N04BD01; N04BD02; N04BX01; N04BX02; N06DA; N06DX01 AND/OR At least 3 reimbursed dispensed prescriptions of any following CIP13 code the year before the start of pregnancy: 3400933284398</p>	<p>Boolean: yes/no AND/OR Boolean: yes/no AND/OR Number of occurrences AND/OR Number of occurrences</p>
<p>Maternal comorbidities – history of asthma: Any diagnosis (hospitalization) coded upon one of the following ICD-10 codes the year before the start of pregnancy: J45, J46 AND/OR Any following ICD-10 codes related to a LTD the year before the start of pregnancy: J45, J46 AND/OR At least 3 reimbursed dispensed prescriptions of any following ATC codes the year before the start of pregnancy: R03</p>	<p>Boolean: yes/no AND/OR Boolean: yes/no AND/OR Number of occurrences</p>
<p>Maternal comorbidities – history of chronic respiratory diseases: Any diagnosis (hospitalization) coded upon one of the following ICD-10 codes the year before the start of pregnancy: J40 – J47; J96; J98 AND/OR Any following ICD-10 codes related to a LTD the year before the start of pregnancy: J40 – J47; J96; J98 AND/OR At least 3 reimbursed dispensed prescriptions of any following ATC codes the year before the start of pregnancy: R03</p>	<p>Boolean: yes/no AND/OR Boolean: yes/no AND/OR Number of occurrences</p>

<p>Maternal comorbidities – history of liver diseases: Any diagnosis (hospitalization) coded upon one of the following ICD-10 codes the year before the start of pregnancy: I85, K70-K76 (except K761) AND/OR Any following ICD-10 codes related to a LTD the year before the start of pregnancy: I85, K70-K76 (except K761) AND/OR Any following NABM codes related to biological act the year before the start of pregnancy: 1000, 1001, 1002 AND/OR Any following CCAM codes related to biological act the year before the start of pregnancy: HLQM002, HLHB001, HLHH001, HLHH005, HLHJ003</p>	<p>Boolean: yes/no AND/OR Boolean: yes/no AND/OR Boolean: yes/no AND/OR Boolean: yes/no</p>
<p>Maternal comorbidities – history of pancreatic disorders: Any diagnosis (hospitalization) coded upon one of the following ICD-10 codes the year before the start of pregnancy: K85; K86 AND/OR Any following ICD-10 codes related to a LTD the year before the start of pregnancy: K85; K86</p>	<p>Boolean: yes/no AND/OR Boolean: yes/no</p>
<p>Maternal comorbidities – history of psychotic disorders: Any diagnosis (hospitalization) coded upon one of the following ICD-10 codes the year before the start of pregnancy: F20 – F25; F28; F29 AND/OR Any following ICD-10 codes related to a LTD the year before the start of pregnancy: F20 – F25; F28; F29 AND/OR At least 3 reimbursed dispensed prescriptions of any following ATC codes the year before the start of pregnancy: N05A (except N05AN01, N05AL06, and CIP13 code 3400932896332)</p>	<p>Boolean: yes/no AND/OR Boolean: yes/no AND/OR Number of occurrences</p>
<p>Maternal comorbidities – history of neurotic/mood disorders: Any diagnosis (hospitalization) coded upon one of the following ICD-10 codes the year before the start of pregnancy: F30 – F34; F38 – F45; F48 AND/OR Any following ICD-10 codes related to a LTD the year before the start of pregnancy: F30 – F34; F38 – F45; F48 AND/OR At least 3 reimbursed dispensed prescriptions of any following ATC codes the year before the start of pregnancy: N06A (except N06AX12); N05AN01; N03AG01 (only CIP13 codes 3400934876233, 3400934876691, 3400935444271), N03AG02</p>	<p>Boolean: yes/no AND/OR Boolean: yes/no AND/OR Number of occurrences</p>
<p>Maternal comorbidities – history of intellectual disability: Any diagnosis (hospitalization) coded upon one of the following ICD-10 codes the year before the start of pregnancy: F70 – F73; F78; F79 AND/OR Any following ICD-10 codes related to a LTD the year before the start of pregnancy: F70 – F73; F78; F79</p>	<p>Boolean: yes/no AND/OR Boolean: yes/no</p>
<p>Maternal comorbidities – history of addictive disorders: Any diagnosis (hospitalization) coded upon one of the following ICD-10 codes the year before the start of pregnancy: F10 – F19 AND/OR</p>	<p>Boolean: yes/no AND/OR Boolean: yes/no AND/OR Number of occurrences</p>

<p>Any following ICD-10 codes related to a LTD the year before the start of pregnancy: F10 – F19 AND/OR</p> <p>At least 3 reimbursed dispensed prescriptions of any following ATC codes the year before the start of pregnancy: N07BA; N06AX12</p>	
<p>Maternal comorbidities – history of psychiatric disorders that began in childhood:</p> <p>Any diagnosis (hospitalization) coded upon one of the following ICD-10 codes the year before the start of pregnancy: F80 – F84; F88 – F95; F98 AND/OR</p> <p>Any following ICD-10 codes related to a LTD the year before the start of pregnancy: F80 – F84; F88 – F95; F98</p>	<p>Boolean: yes/no AND/OR Boolean: yes/no</p>
<p>Maternal comorbidities – history of other psychiatric disorders:</p> <p>Any diagnosis (hospitalization) coded upon one of the following ICD-10 codes the year before the start of pregnancy: F04 – F05 (except F051); F06 – F07; F09; F50 – F55; F59 – F66; F68; F69; F99 AND/OR</p> <p>Any following ICD-10 codes related to a LTD the year before the start of pregnancy: F04 – F05 (except F051); F06 – F07; F09; F50 – F55; F59 – F66; F68; F69; F99</p>	<p>Boolean: yes/no AND/OR Boolean: yes/no</p>
<p>Maternal comorbidities – history of inflammatory bowel diseases:</p> <p>Any diagnosis (hospitalization) coded upon one of the following ICD-10 codes the year before the start of pregnancy: K50; K51; M074; M075 AND/OR</p> <p>Any following ICD-10 codes related to a LTD the year before the start of pregnancy: K50; K51; M074; M075</p>	<p>Boolean: yes/no AND/OR Boolean: yes/no</p>
<p>Maternal comorbidities – history of rheumatoid diseases:</p> <p>Any diagnosis (hospitalization) coded upon one of the following ICD-10 codes the year before the start of pregnancy: M05 – M07; M08; M09; M45; M46 AND/OR</p> <p>Any following ICD-10 codes related to a LTD the year before the start of pregnancy: M05 – M07; M08; M09; M45; M46</p>	<p>Boolean: yes/no AND/OR Boolean: yes/no</p>
<p>Maternal comorbidities – history of lupus:</p> <p>Any diagnosis (hospitalization) coded upon one of the following ICD-10 codes the year before the start of pregnancy: L93, M32 AND/OR</p> <p>Any following ICD-10 codes related to a LTD the year before the start of pregnancy: L93, M32</p>	<p>Boolean: yes/no AND/OR Boolean: yes/no</p>
<p>Maternal comorbidities – history of other inflammatory diseases:</p> <p>Any diagnosis (hospitalization) coded upon one of the following ICD-10 codes the year before the start of pregnancy: L94; M30; M31; M33 – M36 AND/OR</p> <p>Any following ICD-10 codes related to a LTD the year before the start of pregnancy: L94; M30; M31; M33 – M36</p>	<p>Boolean: yes/no AND/OR Boolean: yes/no</p>
<p>Maternal comorbidities – history of cystic fibrosis:</p>	<p>Boolean: yes/no AND/OR</p>

Any diagnosis (hospitalization) coded upon one of the following ICD-10 codes the year before the start of pregnancy: E84 AND/OR Any following ICD-10 codes related to a LTD the year before the start of pregnancy: E84	Boolean: yes/no
Maternal comorbidities – history of chronic kidney failure: ICD-10 code related to a LTD the year before the start of pregnancy: N18	Boolean: yes/no
Number of distinct maternal comedications as the number of distinct medications dispensed the year before the start of pregnancy, defined as any ATC code except the following ATC codes: B03BB, B03AD, B03AE01, B03AE02 (folic acid); B03A (iron); J01 (systemic antibiotics)	Categorised as: 0, [1-5], [6-10], [11-20], > 20
Number of distinct maternal comedications as the number of distinct medications dispensed any time during pregnancy, defined as any ATC code except the following ATC codes: B03BB, B03AD, B03AE01, B03AE02 (folic acid); B03A (iron); J01 (systemic antibiotics)	Categorised as: 0, [1-5], [6-10], [11-20], > 20
Maternal outpatient visits to a physician the year before the start of pregnancy defined as at least one of the following BSE_PRS_NAT codes: 1111 (general practitioner); 1112 (specialist physician); 1113 (psychiatrist); 1114 (cardiologist); 1117, 1118 (other outpatient visits)	Categorised as: 0, [1-2], [3-4], [5-10], ≥ 10
Maternal outpatient visits to a physician during pregnancy defined as at least one of the following BSE_PRS_NAT codes: 1111 (general practitioner); 1112 (specialist physician); 1113 (psychiatrist); 1114 (cardiologist); 1117, 1118 (other outpatient visits)	Categorised as: 0, [1-5], [6-10], [11-20], > 20
Maternal hospitalizations the year before the start of pregnancy defined as any ICD-10 code related to a hospitalization during that period	Categorised as: 0, 1, 2, ≥ 3
Maternal hospitalizations during pregnancy defined as any ICD-10 code related to a hospitalization during that period	Categorised as: 0, 1, 2, ≥ 3
History of exposure to proton pump inhibitors the year before pregnancy, i.e. at least one reimbursement of proton pump inhibitor (ATC code A02BC) between 365 days and 31 days before the start of pregnancy	Number of occurrences
History of systemic antibiotic exposure the year before pregnancy, i.e. at least one reimbursement of any systemic antibiotic (ATC code J01) from 365 days prior to conception to the start of pregnancy	Number of occurrences
History of systemic antibiotic exposure during pregnancy, i.e. at least one reimbursement of any systemic antibiotic (ATC code J01) from the start of pregnancy to childbirth	Number of occurrences
French Deprivation Index (Fdep)	Categorised as: 5 quintiles (Q1, Q2, Q3, Q4, Q5)
Socioeconomic factor: an annual low-income status can be defined based on the use of the CMUc one year before the start of pregnancy	Boolean : yes/no

All ICD-10 codes, all ATC codes, all CCAM codes, all NABM codes and all BSE_PRS_NAT codes have been validated by the CNAM methodology, version G9 (June 2022).

Table S6. Number of infants with serious infections between 3 and 12 months of age – classified by sites of infection

	Exposed (n = 497 060) (n per 1 000 infants)	Unexposed (n = 1 632 297) (n per 1 000 infants)	Overall (n = 2 129 357) (n per 1 000 infants)
Any infection	25 826 (52.0)	73 071 (44.8)	98 897 (46.4)
Pulmonary infections			
Other acute lower respiratory infections	9 128 (18.4)	26 943 (16.5)	36 071 (16.9)
Pneumonia	1 397 (2.8)	4 111 (2.5)	5 508 (2.6)
Lung abscess	3 (0.0)	10 (0.0)	13 (0.0)
Pleural empyema	3 (0.0)	6 (0.0)	9 (0.0)
Gastro-intestinal infections			
Intestinal infectious disease	8 971 (18.0)	23 166 (14.2)	32 137 (15.1)
Cholangitis	6 (0.0)	8 (0.0)	14 (0.0)
Liver abscess	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
Ear, nose and throat infections			
Rhinitis	1 144 (2.3)	3 039 (1.9)	4 183 (2.0)
Infection of external ear and acute otitis media	782 (1.6)	2 148 (1.3)	2 930 (1.4)
Laryngitis and epiglottitis	733 (1.5)	2 174 (1.3)	2 907 (1.4)
Pharyngitis	365 (0.7)	1 093 (0.7)	1 458 (0.7)
Tonsillitis	72 (0.1)	189 (0.1)	261 (0.1)
Mastoiditis	44 (0.1)	179 (0.1)	223 (0.1)
Sinusitis	42 (0.1)	104 (0.1)	146 (0.1)
Acute upper respiratory infections of multiple and unspecified sites	30 (0.1)	95 (0.1)	125 (0.1)
Pharyngeal, retropharyngeal, and parapharyngeal abscess	25 (0.1)	57 (0.0)	82 (0.0)
Nasopharyngitis	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)

Urinary tract infections			
Acute pyelonephritis	2 827 (5.7%)	8 184 (5.0)	11 011 (5.2)
Urinary tract infection of unspecified site	136 (0.3)	493 (0.3)	629 (0.3)
Acute cystitis	32 (0.1)	122 (0.1)	154 (0.1)
Skin and subcutaneous tissue infections			
Viral infections characterized by skin and mucous membrane lesion	418 (0.8)	1 266 (0.8)	1 684 (0.8)
Cellulitis and abscesses	142 (0.3)	488 (0.3)	630 (0.3)
Other local infections of skin, oral tissue, and subcutaneous tissue	133 (0.3)	485 (0.3)	618 (0.3)
Erysipelas	18 (0.0)	59 (0.0)	77 (0.0)
Dermatophytosis and other superficial mycoses	4 (0.0)	9 (0.0)	13 (0.0)
Other infections			
Viral infections	328 (0.7)	963 (0.6)	1 291 (0.6)
Sepsis, systemic inflammatory response syndrome (SIRS) of infectious origin and septic shock	105 (0.2)	284 (0.2)	389 (0.2)
Unspecified infectious diseases	78 (0.2)	280 (0.2)	358 (0.2)
Mycobacterial infections	20 (0.0)	47 (0.0)	67 (0.0)
Fungal infections	22 (0.0)	45 (0.0)	67 (0.0)
Protozoal infections	7 (0.0)	18 (0.0)	25 (0.0)
Certain bacterial infections	1 (0.0)	14 (0.0)	15 (0.0)
Helminthiasis	1 (0.0)	2 (0.0)	3 (0.0)
Musculoskeletal infections			
Infectious arthritis	82 (0.2)	267 (0.2)	349 (0.2)
Osteomyelitis	63 (0.1)	181 (0.1)	244 (0.1)
Infectious spondylopathies	7 (0.0)	12 (0.0)	19 (0.0)
Synovitis and tenosynovitis	4 (0.0)	9 (0.0)	13 (0.0)
Infectious myositis	1 (0.0)	3 (0.0)	4 (0.0)

Nervous system infections			
Bacterial meningitis	43 (0.1)	145 (0.1)	188 (0.1)
Viral meningitis	42 (0.1)	115 (0.1)	157 (0.1)
Encephalitis and other neurological infections	12 (0.0)	33 (0.0)	45 (0.0)
Ophthalmological infections			
Conjunctivitis	5 (0.0)	16 (0.0)	21 (0.0)
Eyelid, lacrimal apparatus and eye orbit infections	3 (0.0)	6 (0.0)	9 (0.0)
Herpetic ocular infections	3 (0.0)	3 (0.0)	6 (0.0)
Cardiovascular system infections			
Acute infective myocarditis	3 (0.0)	5 (0.0)	8 (0.0)
Acute infective pericarditis	0 (0.0)	2 (0.0)	2 (0.0)
Acute infective endocarditis	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
Other cardiopathies	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Table S7. Number of infants with serious infections between 3 and 12 months of age – classified by microbial agents

	Exposed (n = 497 060) (n per 1 000 infants)	Unexposed (n = 1 632 297) (n per 1 000 infants)	Overall (n = 2 129 357) (n per 1 000 infants)
Any infection	25 826 (52.0)	73 071 (44.8)	98 897 (46.4)
Viral infections	15 849 (31.9)	45 500 (27.9)	61 349 (28.8)
Unspecified infections	9 225 (18.6)	24 844 (15.2)	34 069 (16.0)
Bacterial infections	1 831 (3.7)	5 439 (3.3)	7 270 (3.4)
Fungal infections	27 (0.1)	56 (0.0)	83 (0.0)
Mycobacterial infections	20 (0.0)	47 (0.0)	67 (0.0)
Parasitic infections	9 (0.0)	23 (0.0)	32 (0.0)

Table S8. Odds Ratios and 95% Confidence Intervals for covariates included in the multivariate logistic regression model for the main analysis

Covariate	OR (95% CI)
Infant characteristics	
Sex	
Male	1.22 (1.20 – 1.24)
Female	Ref
Low birth weight	1.11 (1.09 – 1.13)
Mode of birth	
Caesarian section	1.09 (1.07 – 1.11)
Vaginal	Ref
Calendar year of birth	
2013	Ref
2014	0.98 (0.94 – 1.01)
2015	1.01 (0.98 – 1.04)
2016	1.00 (0.96 – 1.03)
2017	0.96 (0.93 – 1.00)
2018	0.98 (0.95 – 1.02)
2019	0.89 (0.84 – 0.96)
Season of birth	
Spring	1.36 (1.33 – 1.39)
Summer	1.50 (1.47 – 1.52)
Autumn	Ref
Winter	0.99 (0.97 – 1.01)
Maternal characteristics	
Age	
< 20	1.50 (1.42 – 1.59)
20-24	Ref
25-29	0.80 (0.79 – 0.82)
30-34	0.69 (0.68 – 0.71)
≥ 35	0.60 (0.59 – 0.62)
Comorbidities	
Hypertension	0.98 (0.92 – 1.05)
Asthma	1.13 (1.09 – 1.17)
Neurotic/mood disorders	1.03 (1.00 – 1.07)
History of exposure to systemic antibiotics the year before pregnancy	1.05 (1.04 – 1.07)
History of exposure to proton pump inhibitors the year before pregnancy	1.05 (1.03 – 1.07)
Number of distinct comedications the year before pregnancy	
0	Ref
1-5	0.96 (0.93 – 0.99)

	6-10	1.04 (1.00 – 1.08)
	11-20	1.13 (1.08 – 1.17)
	> 20	1.27 (1.22 – 1.33)
Number of outpatient visits the year before pregnancy		
	0	Ref
	1-2	1.02 (0.99 – 1.06)
	3-4	1.03 (0.99 – 1.06)
	5-10	1.07 (1.03 – 1.10)
	> 10	1.18 (1.14 – 1.23)
Number of hospitalisations the year before pregnancy		
	0	Ref
	1	1.04 (1.02 – 1.06)
	2	1.11 (1.08 – 1.15)
	≥ 3	1.17 (1.12 – 1.22)
History of exposure to systemic antibiotics during pregnancy		
		1.17 (1.15 – 1.18)
French socio-demographic deprivation index		
	Q1	Ref
	Q2	1.13 (1.10 – 1.15)
	Q3	1.23 (1.20 – 1.26)
	Q4	1.31 (1.28 – 1.34)
	Q5	1.48 (1.45 – 1.52)
CMUc		
		1.15 (1.11 – 1.19)

Abbreviations : CMUC, *Couverture Maladie Universelle complémentaire* (complementary universal health insurance) ; Q, quartile.

Table S9. Cohort characteristics †: comparison between infants included in the cohort and infants deceased between 0 and 3 months of age

	Infants included in the cohort (n = 2 129 357)	Deceased infants between 0 and 3 months of age (n = 802)	p-value ‡
Exposed to proton pump inhibitors	497 060 (23.3)	11 (1.4%)	1,00E-07
Infant characteristics			
Male	1 075 290 (50.5%)	429 (53.5%)	0.10
Female	1 054 067 (49.5%)	373 (46.5%)	
Low birth weight	226 642 (10.6%)	171 (21.3%)	1,00E-07
Mode of birth			
Vaginal delivery	1 730 756 (81.23%)	489 (61.0%)	1,00E-07
Caesarian section	398 601 (18.7%)	313 (39.0%)	
Calendar year of birth			
2013	131 359 (6.2%)	29 (3.62%)	0.02
2014	483 003 (22.7%)	183 (22.8%)	
2015	452 910 (21.3%)	170 (21.2%)	
2016	395 401 (18.6%)	141 (17.6%)	
2017	333 104 (15.6%)	127 (15.8%)	
2018	295 562 (13.9%)	138 (17.2%)	
2019	38 018 (1.8%)	14 (1.8%)	
Season of birth			
Spring	489 244 (23.0%)	200 (24.9%)	0.32
Summer	524 931 (24.7%)	196 (24.4%)	
Autumn	579 934 (27.2%)	198 (24.7%)	
Winter	535 248 (25.1%)	208 (25.9%)	
Exposed to PPI between 0 and 3 months of age	97 767 (4.6%)	11 (1.4%)	2,00E-05
Maternal characteristics			
Age	30.37 +/- 5.09	29.8 +/- 5.68	4,00E-03
< 20	18 155 (0.85%)	23 (2.9%)	
20-24	246 462 (11.6%)	122 (15.2%)	
25-29	691 700 (32.5%)	245 (30.6%)	
30-34	719 780 (33.8%)	250 (31.2%)	
≥35	453 260 (21.3%)	162 (20.2%)	
Comorbidities			
Cardiovascular diseases	5 069 (0.24%)	3 (0.37%)	0.67
Hypertension	21 892 (1.0%)	8 (1.0%)	1.00
Diabetes	12 072 (0.57%)	11 (1.4%)	0.01

Degenerative and neurological diseases	5 184 (0.24%)	3 (0.37%)	0.70
Asthma	65 141 (3.1%)	24 (3.0%)	1.00
Psychotic disorders	8 040 (0.38%)	10 (1.3%)	2,00E-04
Neurotic / mood disorders	72 321 (3.4%)	37 (4.6%)	0.07
Addictive disorders	12 217 (0.57%)	12 (1.5%)	1,00E-03
Other psychiatric disorders	4 416 (0.21%)	8 (1.0%)	1,00E-05
Inflammatory bowel diseases	5 285 (0.25%)	3 (0.37%)	0.72
Rhumatoid diseases	2 929 (0.14%)	0 (0.00%)	0.57
History of exposure to systemic antibiotics the year before pregnancy	1 123 153 (52.8%)	402 (50.1%)	0.15
History of exposure to proton pump inhibitors the year before pregnancy	367 463 (17.3%)	137 (17.1%)	0.93
Number of distinct maternal comedications the year before pregnancy, mean (SD)	8.83 +/- 6.87	8.94 +/- 7.44	0.69
0	118 057 (5.5%)	57 (7.1%)	
1-5	667 159 (31.3%)	247 (30.8%)	
6-10	640 021 (30.1%)	231 (28.8%)	
11-20	569 806 (26.8%)	205 (25.6%)	
> 20	134 314 (6.3%)	62 (7.7%)	
Number of maternal outpatient visits the year before pregnancy, mean (SD)	6.15 +/- 5.9	6.46 +/- 7.79	0.26
0	124 438 (5.8%)	48 (6.0%)	
1-2	456 748 (21.5%)	179 (22.3%)	
3-4	450 925 (21.2%)	174 (21.7%)	
5-10	757 751 (35.6%)	265 (33.0%)	
> 10	339 495 (15.9%)	136 (17.0%)	
Number of maternal hospitalisations the year before pregnancy, mean (SD)	0.3 +/- 0.74	0.39 +/- 0.83	4,00E-03
0	1 675 230 (78.7%)	606 (75.6%)	
1	338 294 (15.9%)	126 (15.1%)	
2	78 712 (3.7%)	44 (5.5%)	
≥3	37 121 (1.7%)	26 (3.2%)	
History of exposure to systemic antibiotics during pregnancy	939 729 (44.1%)	372 (46.4%)	0.21
Number of distinct maternal comedications during pregnancy, mean (SD)	7.81 +/- 4.59	8.11 +/- 4.98	0.08
0	30 461 (1.4%)	16 (2.0%)	
1-5	701 258 (32.9%)	242 (30.2%)	
6-10	890 443 (41.8%)	342 (42.6%)	
11-20	476 196 (22.4%)	186 (23.2%)	
> 20	30 999 (1.5%)	16 (2.0%)	

Number of maternal outpatient visits during pregnancy, mean (SD)	11.97 +/- 5.6	11.57 +/- 6.53	0.09
0	8 839 (0.42%)	5 (0.62%)	
1-5	175 112 (8.2%)	105 (13.1%)	
6-10	733 969 (34.5%)	281 (35.0%)	
11-20	1 070 195 (50.3%)	356 (44.4%)	
> 20	141 242 (6.6%)	55 (6.9%)	
Number of maternal hospitalisations during pregnancy, mean (SD)	0.34 +/- 0.84	0.44 +/- 0.93	1,00E-03
0	1 651 809 (78.7%)	572 (71.3%)	
1	335 681 (15.8%)	156 (19.5%)	
2	91 895 (4.3%)	47 (5.9%)	
≥3	49 972 (2.4%)	27 (3.4%)	
French socio-demographic deprivation index (Fdep), mean (SD)	-0.03 +/- 1.58	0.17 +/- 1.62	1,00E-03
Fdep Q1	410 222 (20.0%)	134 (17.6%)	
Fdep Q2	412 020 (20.1%)	134 (17.6%)	
Fdep Q3	406 925 (19.9%)	147 (19.2%)	
Fdep Q4	409 099 (20.0%)	154 (20.2%)	
Fdep Q5	409 100 (20.0%)	194 (25.4%)	
CMUc	65 749 (3.1%)	41 (5.1%)	1,00E-03

4.2.4 Discussion

Dans cette étude de cohorte réalisée à l'échelle nationale en France, nos résultats ont mis en évidence une légère association entre l'exposition prénatale aux inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) et la survenue d'infections graves chez les nourrissons au cours de leur première année de vie, limitée aux nourrissons n'ayant pas reçu d'IPP en tout début de vie. En revanche, cette association n'était pas significative pour les nourrissons ayant reçu des IPP au cours de cette même période. Des associations similaires ont été observées quel que soit le trimestre d'exposition pendant la grossesse. Les infections le plus fréquemment rencontrées étaient les infections pulmonaires, gastro-intestinales, ORL, ainsi que les infections urinaires. Parmi ces infections, seules les infections gastro-intestinales ont démontré des associations significatives dans l'ensemble des modèles utilisés au sein de cette étude. Par ailleurs, des associations significatives ont également été observées pour d'autres types d'infections, telles que les infections pulmonaires, ORL et urinaires, principalement pour les nourrissons non exposés aux IPP entre 0 et 3 mois. De plus, seules les infections virales et les types d'infections non spécifiées ont démontré des associations significatives après ajustement, chez les nourrissons n'ayant pas reçu d'IPP en tout début de vie. Les résultats concernant les autres types d'agents microbiens sont demeurés non concluants.

Des données disponibles dans la littérature concernant l'étude des associations entre l'exposition maternelle aux IPP et certains événements d'intérêt survenant dans l'enfance sont limitées. À ce jour, quelques études ont exploré le risque de malformations majeures chez les nourrissons exposés in utero aux IPP (377,381), tandis que d'autres ont examiné des pathologies telles que l'apparition d'asthme ou de maladies allergiques pendant l'enfance (379,382,383).

Les données concernant le risque d'infection lorsque les nourrissons sont exposés aux IPP en début de vie sont limitées et les résultats disponibles présentent des conclusions contradictoires (380,384,385). Quelques études ont suggéré une relation potentielle entre une exposition à des IPP en début de vie et une plus grande vulnérabilité aux infections intestinales, notamment les infections à *Clostridioides difficile*. À noter qu'une méta-analyse regroupant de plusieurs essais cliniques et une vaste cohorte pédiatrique a révélé une augmentation de 1,33 fois du risque de développer une infection à *C. difficile* suite à l'utilisation des IPP dans l'enfance (386). Cependant, l'âge et l'utilisation d'IPP sont apparus comme des variables indépendamment associées à un risque augmenté d'infections pédiatriques graves à *C. difficile* (387). L'association entre l'utilisation d'IPP dans l'enfance et la survenue de pneumonie acquise en milieu communautaire montre également des résultats divergents (388,389). L'étude la plus récente, qui a porté sur 1 262 424 enfants, a révélé une association significative entre l'exposition aux IPP et un risque accru de diverses infections graves (aHR, 1,34 ; IC à 95 %, 1,32-1,36).

De plus, des risques élevés étaient également apparents pour les infections bactériennes (aHR, 1,56 ; IC à 95 %, 1,50-1,63) et les infections virales (aHR, 1,30 ; IC à 95 %, 1,28-1,33) (385).

Cependant, à notre connaissance, aucune étude n'a exploré jusqu'à présent le risque d'infection chez les nourrissons exposés aux IPP pendant la période prénatale.

Les premières phases de l'enfance sont marquées par une activation continue du système immunitaire en raison de l'exposition à de nouveaux agents infectieux, favorisant le développement de l'immunité innée et adaptative (98,354,355). Bien qu'il existe des causes identifiables d'immunosuppression, les interactions complexes entre facteurs génétiques et environnementaux contribuant à la variabilité de la susceptibilité aux infections demeurent partiellement élucidées. Cependant divers facteurs sont susceptibles d'exercer une influence significative sur la prédisposition individuelle aux infections (76,112,119,127,135,338).

En ce qui concerne les mécanismes sous-jacents éventuellement liés à l'utilisation pédiatrique des IPP, une hypothèse suggère que dans le contexte des affections allergiques, la diminution de l'activation des protéases gastriques et pancréatiques pourrait être en corrélation avec un traitement protéique altéré et l'émergence d'IgE alimentaires spécifiques. Une augmentation de la perméabilité des muqueuses ainsi que des altérations du microbiote intestinal, en particulier en raison de la diminution de l'acidité gastrique, ont également été envisagées comme des hypothèses plausibles (390,391). De plus, des perturbations du microbiote intestinal ont été associées à une plus grande susceptibilité aux infections. Alors que la modification de la composition du microbiote se produit dès les premiers stades de la vie, avec une intensification chez les nourrissons nés prématurés (392), il est désormais établi que la colonisation microbienne fœtale peut même débuter in utero. Par conséquent, les expositions périnatales pourraient influencer considérablement le microbiote infantile (341). Aussi, une dysbiose maternelle pourrait être transférée au fœtus, impactant le développement immunitaire fœtal en cours et pouvant potentiellement influencer la susceptibilité aux infections dès les premiers stades de la vie (341,358–360).

Notre étude a mis en évidence une légère augmentation du risque d'infections graves au cours de la première année de vie chez les nourrissons exposés in utero aux IPP. Cependant, cette association était limitée aux nourrissons n'ayant pas reçu d'IPP entre 0 et 3 mois, et disparaissait lorsque les nourrissons étaient également exposés aux IPP entre 0 et 3 mois. Cette observation peut suggérer que les IPP pourraient avoir une plus grande capacité à perturber le développement du microbiote, ce qui expliquerait potentiellement les associations observées. Nos résultats pourraient également donner lieu à des hypothèses selon lesquelles le risque de perturbation du microbiote serait plus marqué lorsque l'exposition survient en début de vie par rapport à une exposition prénatale. De plus, en ce qui

concerne l'impact des IPP sur le microbiote, nos résultats pourraient indiquer une réponse immunitaire innée non spécifique chez les nourrissons, lors de l'élaboration des réponses immunitaires adaptatives (97,361,362). Les altérations de l'écosystème microbien pourraient engendrer des conséquences durables en influençant le microbiote du nourrisson et en participant à la maturation ultérieure du système immunitaire. De telles modifications pourraient également être associées à l'émergence de troubles médiés par le système immunitaire dans l'enfance, tels que l'asthme (379,382,383).

Outre les modifications non spécifiques du système immunitaire inné, les IPP pourraient également exercer une influence directe sur plusieurs fonctions du système immunitaire. Plus précisément, ils pourraient affaiblir la capacité de résilience aux infections médiée par le système immunitaire et perturber les rôles joués par les neutrophiles, les monocytes, ainsi que les cellules endothéliales et épithéliales (393). De plus, l'inhibition de la pompe à protons par les IPP entraîne une réduction de la production d'acide gastrique, modifiant ainsi le pH gastrique. En outre, l'acidité gastrique constitue une barrière naturelle contre les micro-organismes ingérés, et sa suppression pourrait rendre l'organisme plus vulnérable aux infections virales (393). Par ailleurs, les IPP pourraient avoir un impact sur l'intégrité des muqueuses, y compris celles du tractus gastro-intestinal. Or des muqueuses intactes jouent un rôle crucial en tant que première ligne de défense contre les infections virales. Aussi, des altérations de l'intégrité des muqueuses pourraient faciliter l'entrée des virus dans l'organisme, accroissant ainsi la susceptibilité aux infections virales (393,394). Il est également essentiel de prendre en compte le rôle spécifique de la molécule utilisée, la durée du traitement, ainsi que les caractéristiques individuelles du patient, car ces facteurs peuvent influencer la réponse immunitaire et la susceptibilité aux infections virales. Toutefois, les mécanismes exacts impliqués demandent à être approfondis.

De même que dans notre première étude sur les antibiotiques à usage systémique, des disparités significatives ont été observées dans l'association entre une exposition prénatale aux IPP et la survenue d'infections au cours de la première année de vie, en fonction de l'indice de déprivation des mères (Fdep). Il est intéressant de noter que plus l'indice de déprivation de la mère est élevé, reflétant ainsi un contexte socio-économique défavorisé, plus l'association entre l'exposition aux IPP et la survenue d'infections apparaît importante. Ces disparités pourraient s'expliquer par divers facteurs liés au contexte socio-économique des mères, comme cela a été exposé précédemment pour notre première étude (369–371). Tout d'abord, les femmes appartenant à des groupes socio-économiques plus défavorisés peuvent avoir un accès limité aux soins de santé et des conditions de vie moins favorables, ce qui pourrait avoir une influence sur la prévalence des infections chez les nourrissons (372). Un accès restreint aux consultations prénatales et aux conseils médicaux notamment en termes de médecine préventive pourrait également contribuer à des conditions de santé moins favorables

(373). Par ailleurs, les niveaux de stress associés à un contexte socio-économique difficile peuvent avoir des implications sur la santé maternelle, ce qui à son tour peut influencer la susceptibilité aux infections chez les nourrissons (135). L'ensemble de ces facteurs pourrait donc contribuer à l'accentuation de l'association entre l'exposition prénatale aux IPP et la survenue d'infections dans des contextes socio-économiques défavorisés. Il serait important d'explorer ces aspects en détail pour mieux comprendre la dynamique complexe entre ces variables socio-économiques, l'exposition médicamenteuse prénatale et la santé des nourrissons.

L'intégration des femmes enceintes dans les essais cliniques est généralement exclue en raison de risques pour le fœtus en développement que comportent une exposition anténatale. Néanmoins, de nombreuses femmes sont exposées à des médicaments pendant leur grossesse (145,158,222). Les prescriptions d'IPP durant la grossesse sont courantes en France, touchant environ une grossesse sur cinq, comme en témoignent nos observations et les résultats d'autres études (187,246). Une étude française, publiée en 2016 et basée sur la population nationale grâce à l'exploitation des données du SNDS, a révélé que 18,8 % des femmes enceintes étaient exposées aux IPP (246). Par ailleurs, une autre étude menée en France, entre 2010 et 2018, a montré que la proportion de femmes enceintes exposées aux IPP avait doublé au cours de la dernière décennie, passant de 12,2 % en 2010 à 26,0 % en 2018 (187). A notre connaissance, notre étude est la première à avoir évalué le risque d'infections graves chez les enfants exposés in utero aux IPP.

Bien que nous ayons observé une association faible mais significative chez les nourrissons exposés prénatalement aux IPP mais pas en tout début de vie, nous ne pouvons pas exclure la possibilité d'un faible risque pour ces nourrissons. Néanmoins, nos résultats offrent une certaine réassurance en excluant un risque majeur lié à une exposition in utero aux IPP en ce qui concerne la survenue d'infections graves chez les nourrissons. Par conséquent, en ce qui concerne les implications en termes de santé publique liées à l'augmentation potentielle de la susceptibilité aux infections après une exposition prénatale aux IPP, les répercussions semblent être relativement limitées. Néanmoins, des données antérieures établissent un lien entre l'exposition aux IPP dans l'enfance et un risque accru d'infections (390). Aussi, étant donné qu'une exposition en tout début de vie pourrait avoir un impact plus substantiel sur le microbiote de l'enfant par rapport à une exposition prénatale, les incohérences observées dans nos modèles pourraient être attribuées à ce facteur.

5 DISCUSSION GENERALE ET CONCLUSION

5.1 Synthèse des résultats

Les données concernant la sécurité d'utilisation des médicaments pendant la grossesse demeurent limitées. Étant donné l'importance cruciale des infections chez les nourrissons, notamment au cours de leur première année de vie, il est impératif d'approfondir nos connaissances concernant d'éventuels liens entre l'exposition médicamenteuse pendant la grossesse et l'incidence des infections durant cette période critique. De plus, il convient de noter qu'il existe peu d'études à grande échelle explorant les associations entre certaines classes de médicaments et l'apparition de ces infections au sein de la population pédiatrique.

Les travaux conduits dans le cadre de cette thèse ont contribué de manière significative à l'approfondissement de nos connaissances sur l'utilisation de deux importantes classes de médicaments parmi les plus fréquemment prescrites aux femmes enceintes en France. Ils ont également exploré leur potentiel lien avec les infections graves, c'est-à-dire entraînant une hospitalisation au cours de la première année de vie.

Ces travaux se sont concentrés sur les nouveau-nés nés à terme, afin d'exclure la susceptibilité liée à la prématurité. Ils ont également exclu les infections néonatales bactériennes précoces, afin d'analyser plus précisément l'association avec les infections dans un contexte plus général.

Le premier volet de cette thèse s'est concentré sur l'étude de l'exposition prénatale aux antibiotiques à usage systémique. Les résultats de cette étude ont révélé qu'une proportion importante, soit près de la moitié des femmes enceintes en France, avait reçu un remboursement pour des antibiotiques à usage systémique au cours de leur grossesse. Dans le cadre de cette vaste étude nationale, qui a porté sur 2 830 794 nouveau-nés nés à terme et leurs mères, des associations statistiquement significatives ont été identifiées entre l'exposition prénatale aux antibiotiques à usage systémique et un risque accru d'infections graves chez les nourrissons au cours de leur première année de vie (OR 1,29 (IC à 95 % 1,28-1,31) ; OR ajusté 1,12 (IC à 95 %, 1,11-1,13)).

Ces infections graves concernaient notamment les voies respiratoires supérieures et inférieures, le système gastro-intestinal et les voies urinaires. Cette association n'a pas été liée au trimestre spécifique de l'exposition pendant la grossesse. L'analyse détaillée des différentes classes d'antibiotiques à usage systémique a révélé des niveaux d'association généralement similaires, incluant les pénicillines, les céphalosporines, d'autres antibiotiques tels que la fosfomycine, le métronidazole, les macrolides et les streptogramines. Ces associations, bien que plus faibles, se sont révélées constantes et persistantes, même après la prise en compte de divers facteurs de confusion

potentiels. Elles étaient cependant plus marquées avec l'utilisation d'une combinaison d'antibiotiques à large spectre, tels que la spiramycine et le métronidazole, ainsi qu'avec l'augmentation de la fréquence des cures d'antibiotiques administrées pendant la grossesse, en faveur d'un possible rôle causal de l'antibiothérapie maternelle dans la survenue d'infections graves chez le nourrisson.

Le deuxième volet de cette thèse s'est focalisé sur l'exposition prénatale aux inhibiteurs de la pompe à protons (IPP). Cette étude de cohorte nationale menée en France a inclus 2 129 357 nourrissons nés à terme et leurs mères. Les résultats de cette étude ont montré qu'une proportion importante, soit plus d'une femme enceinte sur cinq en France, avait reçu un remboursement pour des IPP au cours de sa grossesse. Même si l'association entre une exposition prénatale à un IPP et la survenue d'infection grave au cours de la première année de vie s'est avérée discrète, elle est demeurée statistiquement significative, même après avoir pris en compte de multiples facteurs potentiels de confusion, pour les nourrissons n'ayant pas reçu des IPP entre 0 et 3 mois (OR 1,16 (IC à 95 % 1,14–1,18) ; OR ajusté 1,09 (IC à 95 % 1,07–1,10)). En revanche, cette association n'a pas atteint une signification statistique complète pour les nourrissons ayant reçu des IPP au cours de la même période (OR 1,11 (IC à 95 % 1,05–1,07) ; OR ajusté 1,05 (IC à 95 % 1,00–1,11)).

Ces associations ont persisté indépendamment du trimestre de l'exposition aux IPP pendant la grossesse. De plus, parmi les différents sites d'infections examinés, seules les infections gastro-intestinales ont révélé des associations statistiquement significatives dans l'ensemble des modèles d'analyse utilisés pour cette étude. Des associations significatives ont cependant été observées pour d'autres catégories d'infections, notamment les infections pulmonaires, ORL et urinaires, principalement dans les modèles où les nourrissons n'ont pas reçu d'IPP entre 0 et 3 mois. Les infections virales et les infections non spécifiées ont quant à elles présenté des associations significatives pour les modèles non ajustés. Lors de l'ajustement des modèles, des résultats significatifs ont été mis en évidence uniquement pour les nourrissons n'ayant pas reçu d'IPP entre 0 et 3 mois. En ce qui concerne les autres types d'infections, les résultats n'ont pas révélé de significativité statistique, voire ont été non concluants.

5.2 Discussion de points méthodologiques

Plusieurs limites sont à prendre en compte dans ces études, notamment en ce qui concerne la présence de facteurs de susceptibilité génétique aux infections, et le rôle de l'agent pathogène chez les femmes traitées par antibiotiques pendant la grossesse. Cependant, la principale limite de ces deux études réside dans le biais d'indication. Un ajustement en fonction de l'indication s'avère impossible, étant donné que ces informations ne sont pas disponibles dans le SNDS. En tant que base de données issue des remboursements, le SNDS ne recueille pas les indications spécifiques des traitements. Cette

problématique est également constatée dans d'autres études pharmacoépidémiologiques menées sur le SNDS (187,385), ainsi que sur d'autres bases de données, telles que les registres suédois (233,308). Dans notre étude sur les antibiotiques à usage systémique, la distinction entre l'impact des antibiotiques et celui des infections s'est avérée difficile en raison de ce manque d'informations sur les indications de prescription des antibiotiques. De même, dans notre étude sur les IPP, il n'a pas été possible de différencier les mères et les enfants véritablement atteints d'une pathologie de type reflux gastro-œsophagien, de ceux traités de manière inappropriée. Cette difficulté est exacerbée par la fréquente prescription d'IPP hors indication dans ce contexte (395).

Or le non-ajustement sur l'indication dans ces deux études peut potentiellement avoir introduit un biais dans les résultats, compromettant la validité des conclusions tirées. En l'absence de cet ajustement, la comparaison entre les groupes exposés et non exposés aurait pu être influencée par des différences systématiques dans les indications de traitement, pouvant fausser l'estimation des véritables effets de l'exposition étudiée et potentiellement induire une surestimation de l'association observée. Cela aurait pu conduire à des associations erronées entre l'exposition et les résultats. Les conclusions de l'étude pourraient alors être remises en question en raison de la présence de facteurs non contrôlés qui auraient pu conduire aux résultats observés. Cependant, il est envisageable d'utiliser des outils statistiques pour démontrer que le biais d'indication représente un facteur de confusion résiduel contrôlé. Cela n'a pas été réalisé pour ces études en raison de contraintes de temps pendant la thèse, mais nos études auraient pu recourir au calcul de l'e-value ou à l'utilisation d'un contrôle négatif (396,397). L'e-value, notamment, est une mesure introduite pour évaluer la robustesse des résultats dans les études observationnelles, particulièrement lorsqu'il s'agit de déterminer la causalité entre une exposition (par exemple, la prise d'un médicament) et un résultat (par exemple, un effet indésirable). Cette mesure permet de quantifier la force du biais nécessaire pour annuler l'effet observé (396). Le contrôle négatif, quant à lui, représente un groupe de comparaison qui ne présente pas l'exposition d'intérêt mais partage d'autres caractéristiques similaires avec le groupe exposé. Cette approche aide à contrôler le biais d'indication en isolant les effets potentiels de l'exposition de ceux des caractéristiques sous-jacentes, contribuant ainsi à une évaluation plus précise de l'impact de l'exposition sur les résultats de l'étude (397).

Pour nos deux études, nous avons mesuré l'exposition aux médicaments d'intérêt en fonction de la présence ou l'absence de remboursements de prescription en ville d'antibiotiques à usage systémique (pour la première étude) ou d'IPP (pour la seconde étude). Cependant, la durée prescrite et la dose reçue n'ont pas été prises en compte. Étant donné l'absence d'accès aux données relatives à

l'indication pour laquelle le traitement a été prescrit, l'élaboration d'un algorithme fiable pour déterminer les durées potentielles de traitement pour chaque cure d'antibiotique aurait été difficile. De même, la dose d'antibiotique reçue n'a pas pu être estimée en utilisant une dose quotidienne définie (DDD, defined daily dose en anglais). Il a plutôt été décidé d'évaluer l'effet de plusieurs cures d'antibiotiques à usage systémique pendant la grossesse. Cela a été réalisé en effectuant des analyses stratifiées en fonction du nombre de cures d'antibiotiques reçues pendant la grossesse, en utilisant une seule variable catégorielle. En ce qui concerne la seconde étude sur les IPP, l'idée initiale était d'examiner l'association entre l'exposition prénatale aux IPP et les infections au cours de la première année de vie en fonction de la DDD. Cependant, en raison de contraintes temporelles et en l'absence de mise en évidence d'une association majeure avec les analyses principales et secondaires explorées dans cette étude, cette partie n'a pas été poursuivie.

Par ailleurs, comme mentionné précédemment, la nature des données utilisées (données de remboursements), permet d'éviter un biais de rappel, bien que subsiste éventuellement un biais de classification, qu'il soit différentiel ou non-différentiel. À la différence des médicaments utilisés dans le cadre de pathologies chroniques, pour lesquels l'observance peut être mesurée en fonction du nombre de prescriptions remboursées sur une période de temps définie, l'observance des traitements plus ponctuels tels que les antibiotiques à usage systémique ou les IPP est plus délicate à confirmer avec les données du SNDS. Cependant, la littérature révèle que l'observance pendant la grossesse semble relativement élevée (144), et les fréquences d'expositions identifiées dans nos deux études sont comparables à celles retrouvées dans d'autres études menées sur le SNDS (236,395). De plus en France, bien que les antibiotiques ne soient accessibles que sur ordonnance, les IPP peuvent être dispensés sans ordonnance. Bien que ces dispensations ne soient pas enregistrées dans les données du SNDS, les boîtes d'IPP accessibles sans ordonnance correspondent à des durées courtes de traitement et sont souvent déconseillées aux femmes enceintes en première intention sans consultation médicale préalable (242). Il est donc raisonnable de supposer qu'une femme nécessitant un traitement par IPP se verra prescrire cet IPP, générant ainsi un remboursement et une information disponible dans le SNDS. Bien qu'un biais d'information résiduel soit possible et doive être mentionné, son impact est probablement faible.

Pour les deux études de cohorte, l'évènement d'intérêt était la survenue d'infections graves au cours de la première année de vie de l'enfant. Ces infections graves ont été définies comme toute infection nécessitant une hospitalisation, en utilisant une sélection de codes CIM-10 validés (350,351). Seuls les codes CIM-10 utilisés pour coder les diagnostics principaux ont été pris en compte. Préalablement aux

analyses, les infections graves ont été classées en dix groupes correspondant aux sites d'infection (étude sur les antibiotiques à usage systémique et étude sur les IPP) et six groupes correspondant aux types d'agents microbiens (étude sur les IPP). Dans des analyses secondaires, les nourrissons ayant connu plusieurs infections ont été catégorisés dans plusieurs groupes correspondant à leurs sites d'infection ou agents microbiens respectifs. Les événements ont été pris en compte entre 3 et 12 mois de vie des enfants, afin de ne pas inclure les infections néonatales bactériennes précoces (352,353). Pour l'analyse principale, le critère de jugement a été traité comme un résultat binaire, évaluant si le nourrisson présentait au moins une infection ou non entre 3 et 12 mois d'âge.

Cependant le fait d'avoir capté l'évènement d'intérêt à partir de 3 mois de vie a potentiellement introduit un biais de temps immortel (398,399). Ce type de biais méthodologique, fréquent dans les études de cohorte, peut créer une période artificielle où l'évènement étudié ne peut pas se produire. Dans notre cas, en identifiant les infections graves dans la période de 3 à 12 mois après la naissance, une période initiale a été créée où les enfants ne peuvent pas expérimenter l'évènement d'intérêt, à savoir une infection grave. Pendant cette période, les enfants sont artificiellement protégés contre l'évènement d'intérêt étudié, pouvant entraîner une surestimation de l'effet protecteur de l'exposition étudiée (399). Une fois cette période immortelle terminée, soit après les 3 premiers mois de vie dans notre cas, les enfants peuvent alors expérimenter l'évènement, mais les résultats peuvent être biaisés en raison de la manière dont le temps a été initialement compté. Afin de quantifier l'impact de ce potentiel biais, une analyse supplémentaire aurait pu être réalisée pour examiner les infections graves survenues entre 0 et 3 mois, même si l'objectif initial était de ne pas prendre en compte les infections néonatales bactériennes précoces. Cela aurait permis de déterminer si des infections graves ont été manquées pendant cette période. Une autre approche aurait été de réaliser une analyse de sensibilité en incluant également les infections graves survenues avant 3 mois, tout en ajustant les résultats en conséquence. Une autre possibilité aurait été de conduire une analyse par intervalle de temps, divisant le suivi en segments plus courts pour réduire le risque de biais de temps immortel. Cela aurait pu fournir une perspective plus détaillée de l'association entre l'exposition prénatale et la survenue d'infections graves au fil du temps.

Une autre considération méthodologique méritant discussion concerne le choix des modèles statistiques pour les deux études de cohorte. Après discussion au sein de l'équipe de recherche, la décision a été prise de baser les modèles statistiques sur des régressions logistiques. Cependant, étant donné la nature des cohortes étudiées, les infections survenues à divers moments au cours de la première année de vie et la cessation du risque d'infections pour les enfants décédés, une approche

d'analyse statistique plus appropriée aurait été l'utilisation de modèles de Cox, à condition que l'hypothèse d'un risque relatif constant au cours de temps soit vérifiée (400). Ces modèles auraient permis d'estimer les hazard ratios, prenant en compte de manière adéquate la dynamique temporelle des infections dans la population étudiée. Ce choix aurait été particulièrement pertinent pour l'étude sur les IPP. Bien que cette étude ait été basée sur un modèle de régression logistique en stratifiant sur l'exposition à un IPP entre 0 et 3 mois pour prendre en compte le fait que les enfants auraient pu être exposés à des IPP à la fois durant la période prénatale et au début de leur vie, un modèle de Cox aurait permis une meilleure prise en considération de cette exposition précoce aux IPP en utilisant une variable temps-dépendante (400).

Toutefois, le choix d'utiliser des modèles de régression logistique pour nos deux études de cohorte demeure justifié pour plusieurs raisons. Tout d'abord, la nature binaire de l'évènement d'intérêt, à savoir la présence ou l'absence d'une infection grave au cours de la première année de vie, est intrinsèquement compatible avec la régression logistique telle qu'utilisée dans nos études. Ces modèles sont spécifiquement conçus pour traiter des variables dépendantes binaires à deux niveaux, ce qui correspondait précisément à la structure de nos données (401). De plus, les hazard ratios (HR) et les odds ratios (OR) sont des indicateurs d'association distincts, chacun ayant une interprétation spécifique. La régression logistique présente l'avantage d'une interprétabilité directe des odds ratios, facilitant ainsi la compréhension des effets des variables indépendantes sur la probabilité de survenue de l'évènement d'intérêt (402). Par ailleurs, la régression logistique possède une certaine souplesse pour gérer des variables explicatives continues ou catégorielles, ce qui a été un avantage dans le contexte de ces études. Bien que les modèles de Cox soient souvent utilisés dans des contextes similaires et soient souvent considérés comme supérieurs aux modèles de régression logistique pour l'analyse des données longitudinales, la régression logistique reste une approche couramment adoptée dans les études épidémiologiques (182,338,403). Sa bonne performance avec des échantillons relativement grands, fréquemment rencontrés dans ce type d'études, renforce sa pertinence. Par ailleurs, compte tenu de la courte période de suivi et du taux de survie élevé, la facilité d'utilisation de la régression logistique a constitué un critère pratique dans notre choix méthodologique, particulièrement crucial en situation de contrainte temporelle (404). Sa mise en œuvre efficiente dans un délai restreint a permis d'obtenir des résultats rapidement, répondant ainsi aux contraintes présentes.

5.3 Place de l'antibiothérapie dans la prise en charge des infections infantiles

Le recours aux antibiotiques dans un contexte infectieux varie en fonction des pays. Selon les données disponibles, au Danemark, on estime qu'environ un quart des épisodes infectieux bénéficient de l'administration d'antibiotiques, avec des variations significatives selon le type d'infections (88 % des épisodes d'infections des voies respiratoires inférieures, 23 % des épisodes d'infections des voies respiratoires hautes, 13 % des épisodes de fièvre isolée et 10,2 % des épisodes d'infections gastroentérologiques). L'amoxicilline est de loin l'antibiotique le plus fréquemment utilisé (environ 60 %), suivi par d'autres antibiotiques de cette famille des pénicillines (17,18). Une récente étude américaine de grande envergure a montré que 76 % des enfants avaient reçu une prescription d'antibiotiques au cours de leurs deux premières années de vie (405). Il est toutefois essentiel de noter que ces chiffres sont moins importants dans d'autres pays européens voisins (406). En France, l'utilisation d'antibiotiques est importante. Une étude menée sur le Système Nationale des Données de Santé (SNDS), a mis en évidence qu'en 2018-2019 les prescriptions d'antibiotiques représentaient 43,4 % des prescriptions réalisées en ambulatoire pour les nourrissons, et 62,7 % pour les enfants âgés de 2 à 6 ans (407).

Toutefois, l'augmentation de l'utilisation d'antibiotiques dans la plupart des régions du globe a contribué à une diminution de la mortalité liée aux infections des voies respiratoires inférieures chez les enfants de moins de 5 ans. Aussi, il est possible d'imaginer qu'une augmentation de la disponibilité des antibiotiques pourrait encore contribuer à réduire davantage le nombre de décès liés à ces infections (408–410).

Cependant, le bon usage des antibiotiques reste un défi, en partie en raison du manque de signes et de symptômes cliniques fiables pour prédire avec précision une infection, ainsi que du risque d'antibiorésistance associée à une utilisation généralisée et inappropriée des antibiotiques (409–411).

Les enfants français sont encore 5,3 fois plus susceptibles de recevoir des antibiotiques que les enfants néerlandais (412). Ces différences ne semblent pas être principalement dues à des facteurs épidémiologiques en termes de prévalence des maladies, y compris les infections, entre la France et ses voisins européens. Elles semblent plutôt résulter de pratiques de prescription inadéquates en pédiatrie (413,414), où les antibiotiques sont encore trop souvent prescrits pour des infections virales (411). Néanmoins, une équipe française a récemment montré que des recommandations favorisant un meilleur usage des antibiotiques avait un impact significatif pour les infections des voies respiratoires supérieures (411).

5.4 Rôle des expositions médicamenteuses au cours de la grossesse sur le risque infectieux infantile

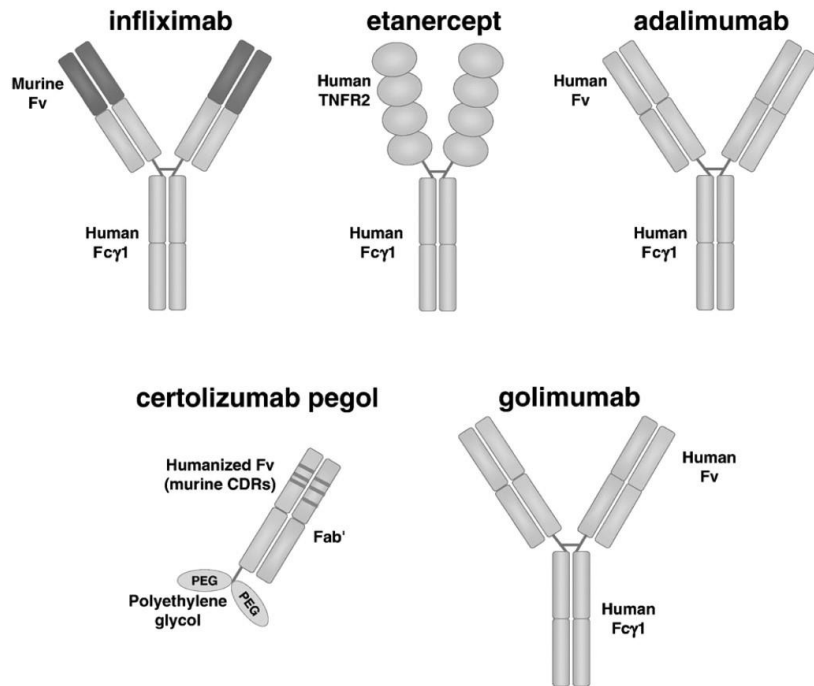
Comme exposé précédemment, les femmes enceintes sont fréquemment confrontées à la prise de divers médicaments au cours de leur grossesse. Une part significative de ces médicaments peut comporter des risques pour la santé de la mère et du fœtus en développement (137,415).

Il existe à ce titre un nombre important d'études ayant investigué les liens entre des expositions médicamenteuses in utero et la survenue d'infections dans l'enfance. Parmi ces études, plusieurs ont examiné le rôle des anti-TNF α au cours de la grossesse dans la survenue d'infections chez les enfants, menant cependant à des conclusions divergentes. Alors que certaines études (307,416,417) ont rapporté un risque accru d'infections chez les enfants exposés, d'autres études (179,182,186,351,418–423) n'ont pas identifié une telle association. Cette variabilité pourrait potentiellement s'expliquer par le fait que ces études ont été menées dans des pays différents, à des moments différents, avec des cohortes de tailles variables, allant de quelques centaines de patientes à plus d'un million. De plus, ces études ne reposent pas sur les mêmes modèles statistiques (modèles de Cox, différents modèles de régression logistique) et les covariables inclus ne sont pas transposables d'une étude à l'autre générant probablement des biais. Cependant, les études mettant en évidence des associations positives viennent étayer les hypothèses faisant intervenir des altérations du système immunitaire observées chez les nourrissons nés de mères exposées aux anti-TNF α pendant la grossesse. Ces nourrissons semblent en effet présenter des niveaux réduits de cellules T régulatrices ainsi que des anomalies dans la voie IL-12/IFN- γ , contribuant à une réponse immunitaire affaiblie (424).

Les recommandations énoncées par l'Alliance Européenne des Associations de Rhumatologie (*European Alliance of Associations for Rheumatology, EULAR*) mettent en avant que les médicaments biologiques à action immunomodulatrice, en particulier les DMARDs (*Disease-Modifying AntiRheumatic Drugs*), qui ont une forte capacité de passage transplacentaire, peuvent conduire à des taux sériques élevés chez les nourrissons. Cela est particulièrement vrai lorsqu'ils sont administrés après la 30^{ème} semaine de gestation et pourraient ainsi potentiellement augmenter la susceptibilité aux infections au début de la vie (425).

Toutefois, il existe un anti-TNF α , le certolizumab, présentant une structure chimique bien distincte des autres anti-TNF α (cf Figure 2). Contrairement aux autres anti-TNFs (infliximab, adalimumab, golimumab et etanercept), le certolizumab ne comporte pas de région Fc de type IgG1. Cela l'empêche ainsi en grande partie de passer à travers le placenta par l'intermédiaire du FcRn (426). Ce passage transplacentaire limité offre des perspectives prometteuses en termes d'effets positifs sur la grossesse et la santé des nouveau-nés par rapport à d'autres agents anti-TNF α (427).

Figure 2 – Schémas simplifiés des structures moléculaires de cinq anti-TNF α (428)



Légende : L'infliximab est un anticorps monoclonal chimérique souris/humain anti-TNF de l'isotype immunoglobuline (Ig) G1. L'adalimumab et le golimumab sont des anticorps monoclonaux entièrement humains de l'isotype IgG1 anti-TNF. L'étanercept est une protéine de fusion de TNFR2 (p75) et de la région Fc de l'IgG1 humaine. Le certolizumab est un fragment Fab' PEGylé d'un anticorps monoclonal humanisé de l'isotype IgG1 anti-TNF.

Des résultats contradictoires ont également été observés en ce qui concerne l'association entre d'autres agents immunomodulateurs, tels que les thiopurines (307,351,416,417,421,423,429). Ici encore, on peut formuler les mêmes hypothèses concernant les divergences entre les différentes études. De plus, d'un point de vue mécanistique, des altérations du système immunitaire néonatal ont été mises en évidence, caractérisées par des modifications des réponses régulatrices visant à prévenir des réactions inflammatoires excessives et favorisant un équilibre immunitaire (424). Par ailleurs, une étude a montré que les nourrissons exposés in utero à des thérapies combinant un anti-TNF α et un immunomodulateur tel que les thiopurines, semblaient avoir une moins bonne réponse immunitaire par rapport aux nourrissons exposés in utero uniquement à des anti-TNF α . Cependant, il convient de noter que la majorité des résultats de cette étude n'étaient pas significatifs (430).

D'autre part, il est intéressant de mentionner le cas du rituximab, anticorps monoclonal chimérique ciblant le CD20. Il est prescrit notamment pour traiter certaines hémopathies, ainsi que des polyarthrites rhumatoïdes actives n'ayant pas répondu correctement à d'autres traitements tels que

les anti-TNF α (431). Plusieurs études ont examiné les liens entre l'exposition prénatale au rituximab et le risque de survenue d'infections en début de vie (422,431–433). Cependant ces études étaient limitées par des effectifs insuffisants pour atteindre une puissance statistique adéquate permettant d'aboutir à des conclusions solides. Il est donc nécessaire d'aborder avec prudence l'utilisation de rituximab pendant la grossesse, en raison de l'augmentation du passage transplacentaire qui se produit via les récepteurs des immunoglobulines à mesure que la grossesse avance. Cette situation pourrait potentiellement accroître le risque d'infections tant pour le fœtus que la mère en raison de la déplétion des cellules B (431).

De plus, une étude récente a investigué l'association entre une exposition prénatale aux glucocorticoïdes anténataux et la survenue d'infections graves chez les nourrissons au cours de leur première année de vie (75). Les expositions anténatales concernent principalement la bétaméthasone et la dexaméthasone mais les indications d'utilisation de ces glucocorticoïdes n'étaient pas rapportées. Cette étude nationale basée sur les données de l'assurance maladie taïwanaise, a mis en évidence une augmentation du risque global d'infections graves (aHR 1,32 (IC 95 % 1,18 – 1,47), ainsi que de septicémies, pneumonies et gastro-entérites aiguës chez les nourrissons exposés in utero aux glucocorticoïdes. Il convient de noter que l'origine virale ou bactérienne de ces infections n'a pas pu être déterminée dans cette étude.

Par ailleurs, les femmes ont une susceptibilité de développer une infection plus élevée au cours d'une grossesse (434–436). En effet, la grossesse entraîne des changements physiologiques et immunologiques spécifiques. Au niveau immunitaire, on observe une activation du système inné tandis que le système adaptatif est mis en suspens. Les infections des voies urinaires figurent parmi les infections bactériennes les plus courantes chez les femmes enceintes (434–436). L'incidence globale des infections des voies urinaires, comprenant la cystite aiguë et la pyélonéphrite, varie entre 2,3 % et 8,0 % selon les études (434–437). Plusieurs études suggèrent l'existence d'associations entre l'infection maternelle elle-même et l'apparition d'infections chez les enfants, y compris au-delà de la période néonatale (84,438,439). L'un des mécanismes avancés se trouve au niveau des réponses immunitaires maternelle et fœtale, suscitées par l'infection maternelle. Ces réponses immunitaires peuvent perturber le développement fœtal en raison des effets directs de certaines cytokines (440). Un autre mécanisme possible concerne l'inflammation in utero, qui pourrait agir en tant que modulateur indépendant et puissant du développement pulmonaire, entraînant ainsi des perturbations dans l'alvéolarisation et le développement microvasculaire (441).

Concernant l'usage des antibiotiques eux-mêmes, plusieurs études ont suggéré qu'une exposition aux antibiotiques à n'importe quel stade de la grossesse ou lors de l'accouchement est associée à un

accroissement du risque d'infections bactériennes ou virales au cours de l'enfance (84,233,308,343–348). Cependant, il est important de noter que les résultats peuvent varier légèrement d'une étude à l'autre, notamment en ce qui concerne le type d'infections observées. Les mécanismes sous-jacents à cette relation sont examinés ultérieurement dans le manuscrit.

Peu de recherches ont été menées sur la relation entre l'utilisation d'autres médicaments pendant la grossesse et l'incidence des infections au cours des premières années de vie. Il a été suggéré que les opioïdes pourraient moduler le système immunitaire et augmenter le risque d'infections. Une étude a analysé l'impact de l'exposition in utero aux opioïdes sur le système immunitaire ainsi que le risque d'infections pendant l'enfance. Les résultats ne semblent pas indiquer une augmentation du risque d'infections chez les enfants exposés prénatalement aux opioïdes (442). Parallèlement, une autre étude a comparé la morbidité infantile entre les enfants exposés au traitement de substitution aux opioïdes à divers autres groupes (130). L'analyse n'a pas démontré de différence significative dans la proportion globale d'hospitalisations entre les groupes exposés à un traitement de substitution aux opioïdes et la population générale. Néanmoins, les enfants ayant été exposés à un traitement de substitution aux opioïdes présentaient un risque plus élevé de maladies infectieuses, gastro-intestinales et cutanées par rapport à la population générale (130).

5.5 Microbiote, exposition médicamenteuse et infections

Nos microbiotes sont constitués de 10 à 100 billions de cellules d'origine microbienne présentes chez chaque individu, principalement sous forme de bactéries, qui prédominent notamment dans le microbiote intestinal (69). Toutefois, d'autres microbiotes existent également, comme ceux de la peau, des poumons ou du vagin, par exemple. Comme évoqué dans l'introduction (section 2.1.3.1), les microbiotes jouent un rôle essentiel dans notre santé, mettant en lumière la relation symbiotique entre ces microorganismes et leur hôte humain. Le microbiome, quant à lui, fait référence à l'ensemble des gènes contenus dans ces cellules (69). Par la suite, nous utiliserons le terme « microbiote » au singulier pour faire spécifiquement référence au microbiote intestinal, lequel est le sujet central de ce paragraphe.

Le microbiote du nourrisson est en partie formé grâce à la transmission verticale des microorganismes provenant de plusieurs sites maternels, tels que le tractus gastro-intestinal, le vagin, la peau et le lait maternel (358,443). Historiquement, il a toujours été largement accepté que l'environnement utérin était stérile (444–446). Cependant, au cours des deux dernières décennies, ce dogme a été remis en question grâce à l'émergence de données basées sur des techniques de PCR et de séquençage de l'ADN qui soutiennent de nouvelles théories concernant la transmission materno-foetale des bactéries pendant la période in utero (445,447). Certaines études menées chez l'être humain ont révélé

l'existence de microbiotes placentaires distincts (341,448), tandis que d'autres n'ont pas confirmé cette observation (449). Qu'il y ait ou non un microbiote fœtal ou placentaire, des preuves solides montrent que le microbiote intestinal maternel pendant la grossesse influence de manière significative le microbiote du nourrisson (450,451). Ainsi, certaines souches bactériennes présentes chez la mère persistent davantage dans le microbiote intestinal du nourrisson et s'y adaptent mieux écologiquement que celles provenant d'autres sources (452). Chez l'animal, des études ont montré que l'absence de microbiote maternel avait des conséquences sur le développement fœtal, notamment au niveau de l'immunité (453,454). De même, il a été montré que les nourrissons présentant une diversité alpha plus élevée du microbiote intestinal avaient un risque accru d'infections ou de symptômes respiratoires traités, en particulier les infections des voies respiratoires supérieures (455). Ainsi, quels que soient le moment et le lieu de la colonisation du microbiote de l'enfant, la grossesse représente la première occasion où les microorganismes maternels peuvent avoir une influence sur le développement de l'immunité du fœtus. Les mécanismes exacts par lesquels le microbiote maternel présent pendant la grossesse pourrait influencer le développement de l'immunité fœtale et néonatale, demeurent partiellement compris et nécessitent une caractérisation plus approfondie.

Par ailleurs, il est largement reconnu que le microbiote est soumis à divers facteurs, notamment l'alimentation, certaines pathologies chroniques telles que le diabète ou les médicaments (378,456–462). Une étude réalisée chez l'animal a montré que le stress maternel pendant la gestation pouvait altérer la composition du microbiote maternel, avec des conséquences qui se manifestent chez la progéniture à l'âge adulte (463). Par ailleurs, les enfants nés par césarienne ont montré des altérations dans le développement de leur profil microbiotique par rapport aux enfants nés par voie vaginale (70).

Plusieurs études ont établi que l'utilisation d'antibiotiques pouvait avoir un impact significatif sur le microbiote maternel (233,308,348,378,457,464,465), ainsi que celle du microbiote du nourrisson (359). Toute perturbation causée par des antibiotiques avant ou pendant la grossesse pourrait potentiellement influencer la dynamique du microbiote, en particulier du microbiote vaginal et intestinal et avoir des conséquences ultérieures sur le microbiote transmis de la mère à l'enfant, notamment à la naissance (453). De même, l'administration d'antibiotiques lors de l'accouchement est associée à des modifications de la composition et de la diversité du microbiote intestinal du nourrisson (342,466). Cependant, la colonisation du nouveau-né par le microbiote maternel est influencée par divers facteurs, notamment l'âge gestationnel à la naissance, l'utilisation d'antibiotiques par la mère, la méthode d'alimentation, le contact précoce avec la mère et le mode d'accouchement (71,360,465,467,468). Comme le suggère notre étude ainsi que d'autres études précédemment publiées, les effets d'une exposition prénatale aux antibiotiques semblent être plus

prononcés chez les enfants nés par césarienne (76,233,308). Aussi, les perturbations de l'écologie bactérienne maternelle pourraient avoir un impact plus significatif sur la transmission verticale si elles se produisaient peu de temps avant la naissance (365). Par conséquent, après un traitement antibiotique maternel, le nouveau-né pourrait hériter d'une composition de microbiote différente à la naissance, potentiellement défavorable, ce qui pourrait entraîner un large éventail d'effets métaboliques et immunologiques, conduisant éventuellement à des maladies telles que l'asthme ou le diabète (469–471).

Chez les nourrissons, l'utilisation d'antibiotiques a été associée à une réduction de la diversité bactérienne, avec une prédominance fréquente d'une seule souche bactérienne chez les enfants traités, ainsi qu'à une diminution significative des *Bacteroides*, groupe normalement prépondérant dans le microbiote humain (462,465). De plus, des changements de composition à court terme ont été observés après le traitement antibiotique, avec un microbiote moins stable (462). Toutefois, le microbiote intestinal présente une capacité de résilience, ce qui signifie qu'il peut souvent retrouver son état d'origine après des perturbations, bien que cela puisse prendre plusieurs mois (465,472). Par ailleurs, une récente étude américaine a trouvé une association positive entre une exposition à des antibiotiques au cours des deux premières années de vie et la prescription de psychotropes après l'âge de 2 ans (405). D'autres études ont également mis en évidence de possibles liens entre la prise d'antibiotiques et la survenue de troubles psychiatriques, notamment lorsque que l'exposition aux antibiotiques a lieu dans les premières années de vie (473–476). L'hypothèse avancée est que des altérations du microbiote pourraient être à l'origine de l'apparition de pathologies d'ordre psychiatriques (477,478).

De plus, une étude a révélé d'importantes divergences au sein du microbiote intestinal des individus sous IPP par rapport à ceux qui n'en prennent pas. Parmi les utilisateurs d'IPP, 20 % des taxons bactériens présentaient des modifications statistiquement significatives par rapport aux non-utilisateurs d'IPP (378). Une autre étude a montré que les utilisateurs d'IPP présentent une réduction significative des bactéries commensales dans l'intestin, une moindre diversité microbienne et une augmentation notable des bactéries provenant de la bouche et du tractus gastro-intestinal supérieur, notamment les *Streptococcaceae* (459), résultats aussi partagés par d'autres études, conduites notamment dans des populations pédiatriques (376,479–481), bien que ces résultats ne fassent pas entièrement l'unanimité (482). Aussi, plusieurs études observationnelles ont révélé une association entre l'utilisation d'IPP et une augmentation du risque d'infections entériques causées par des agents pathogènes tels que *C. difficile*, *Salmonella spp*, *Shigella spp* et *Campylobacter spp* (483–485). Étant donné que la composition du microbiote intestinal peut jouer un rôle dans la prédisposition aux infections entériques, il est plausible de supposer que les IPP ont un impact sur la composition de ce

microbiote. Toutefois il existe d'autres hypothèses. Parmi elles, il est également suggéré que les modifications observées pourraient être liées à la suppression de la barrière acide qui sépare les bactéries du tractus gastro-intestinal supérieur de celles du tractus intestinal inférieur, un facteur qui semble jouer un rôle important (459).

D'autres classes de médicaments ont également été étudiées quant à leur impact sur le microbiote, ce qui est documenté dans la littérature. Il convient de mentionner, entre autres, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) (460), les antipsychotiques (457,461), les antidépresseurs (378) et la metformine (458).

En ce qui concerne les AINS, une étude portant sur des adultes a examiné les modifications du microbiote fécal liées à l'utilisation de ces médicaments. Elle a révélé que le type d'AINS avait une influence significative sur le microbiote intestinal, avec des associations distinctes pour chaque AINS. De plus, l'association d'AINS avec d'autres médicaments tels que les inhibiteurs de la pompe à protons, les antidépresseurs et les laxatifs a également eu un impact sur la composition bactérienne de l'intestin (460). En raison de l'utilisation de ces médicaments au cours de la grossesse, même si certains sont parfois contre-indiqués (comme c'est le cas pour les AINS), ainsi que des observations concernant leur influence sur le microbiote, il semble important de réaliser des études visant à évaluer leur impact sur le développement du microbiote, le système immunitaire de l'enfant, ainsi que la survenue éventuelle d'infections infantiles.

Pour ce qui est des antipsychotiques, des différences significatives ont été constatées entre les microbiotes des patients traités par ces médicaments et ceux non traités (457,461). Il est intéressant de noter que seules les femmes traitées par des antipsychotiques ont présenté une réduction significative de la diversité des espèces microbiennes dans leur intestin (461). Par ailleurs, des variations dans la composition du microbiote intestinal ont également été observées chez les patients traités par des antidépresseurs (378). Cependant, ces variations de composition sont davantage liées à la prise de poids observée avec ces traitements qu'au risque d'infections (378,461).

Quant à la metformine, une étude a exploré les mécanismes potentiels du microbiote derrière les effets indésirables intestinaux (458). Cette étude a identifié une signature cohérente de modifications dans le microbiote intestinal des patients atteints de diabète de type 2. Ces altérations ont un impact fonctionnel sur le microbiote, partiellement atténué par les modifications provoquées par la metformine. Dans l'ensemble, cette étude souligne l'importance de démêler les caractéristiques spécifiques du microbiote intestinal liées à certaines pathologies de celles associées aux médicaments, en particulier dans le cas de la metformine.

En conclusion, les modifications de la composition du microbiote des nourrissons pourraient jouer un rôle significatif dans la prédisposition aux infections, en particulier celles affectant le tractus gastro-intestinal et les voies respiratoires (376,486,487). Par conséquent, il est plausible de postuler que les modifications du microbiote maternel survenues pendant la grossesse puissent influencer la colonisation du microbiote du nourrisson et le développement de son système immunitaire, modulant ainsi potentiellement la réponse aux agents pathogènes rencontrés au cours des premiers stades de la vie.

5.6 Perspectives d'utilisation des bases de données médico-administratives

L'exploration des bases de données médico-administratives offre un potentiel considérable pour élargir notre compréhension des effets des médicaments, notamment chez la femme enceinte.

5.6.1 Bases de données médico-administratives, perspectives méthodologiques et pratiques actuelles

Dans un objectif de détection de signaux à grande échelle, les bases de données médico-administratives pourraient s'inspirer des techniques utilisées en génomique, telles que les études d'association pangénomiques (GWAS) (488,489) et les études pangénomiques des phénotypes (PheWAS) (489,490). Cette approche sans a priori pourrait être adaptée pour identifier d'éventuelles associations entre un évènement indésirable d'intérêt et l'ensemble de la pharmacopée. Cette démarche a déjà fait l'objet de premières explorations. À ce jour dans la littérature, il existe très peu de ce type d'études appelées DWAS (Drug-Wide Association Study) ou MedWAS (Medication-Wide Association Study) (491,492). À titre d'exemple, une de ces études d'association médicamenteuse à l'échelle globale a cherché à mettre en évidence les liens potentiels entre l'exposition à divers médicaments et l'incidence de cancers (491). D'un point de vue méthodologique, cette étude s'est donc inspirée des approches méthodologiques utilisées dans les GWAS. Les GWAS ont pour objectif de détecter des variations au niveau des nucléotides, telles que les SNP (polymorphismes mononucléotidiques, *Single Nucleotids Polymorphism* en anglais), qui présentent des associations avec un trait spécifique ou caractère d'intérêt (493). Appliquée à la pharmaco-épidémiologie cette approche se traduit, pour cette étude, par une succession d'études cas-témoins, utilisant les données de registres norvégiens, afin d'évaluer l'association entre les médicaments prescrits en Norvège et le risque de 15 types de cancer les plus courants. Les cas ont été appariés à des témoins avec un ratio de 1 pour 10 en prenant en compte divers facteurs tels que l'âge, le sexe, la date de diagnostic des cas. Les modèles statistiques utilisés étaient basés sur une régression de Cox stratifiée et ajustée de différents facteurs (491). Ce type d'approche offre une bonne valeur prédictive mais ne permet pas

d'identifier de seuil suffisamment élevé permettant d'éliminer des résultats faussement positifs. Aussi, ces signaux initiaux nécessitent d'être soumis dans un second temps à une validation rigoureuse à l'aide d'études pharmacoépidémiologiques de cohorte utilisant des méthodologies plus classiques, en raison de la présence probable de ces faux positifs dus à la multiplicité des analyses. De plus, ces études sont souvent sujettes à des biais d'indication en raison du manque d'informations de ce type dans les sources de données utilisées, et il peut s'avérer difficile d'identifier un groupe témoin valide en raison de la multiplicité des expositions étudiées.

Par ailleurs, une des limites communes à toutes les bases de données médico-administratives est la difficulté à gérer convenablement les facteurs de confusion. Aussi, la gestion appropriée de ces facteurs de confusion nécessite des approches méthodologiques poussées. Depuis quelques années des méthodes visant à mieux maîtriser ces biais potentiels dans les études observationnelles ont vu le jour. Parmi les méthodes possibles, on distingue celles qui permettent de prendre en compte les facteurs de confusion mesurés et celles qui vont au-delà en tentant de prendre en compte des facteurs de confusion non mesurés (494).

L'utilisation d'un score de propension est l'une des approches les plus couramment utilisées (267). Ce score est calculé pour chaque sujet en se basant sur les facteurs de confusion mesurés, représentant ainsi la probabilité que le patient soit exposé au médicament d'intérêt. Cela permet de réduire un large éventail de facteurs de confusion à un seul score synthétique, qui peut être utilisé pour appairer les sujets, stratifier les analyses, ajuster les modèles, ou encore pondérer les données. Cependant, il est essentiel de noter que le score de propension ne tient pas compte des facteurs de confusion non mesurés, ce qui limite son utilité dans certains cas (495–497).

Une autre approche intéressante est la comparaison à un groupe témoin positif, où l'objectif est de définir un groupe de sujets témoins dont les caractéristiques se rapprochent le plus possible de celles des sujets exposés. Idéalement, ces témoins devraient avoir l'indication de prendre le médicament étudié, mais ne pas le prendre effectivement. Cela peut être réalisé en définissant le groupe témoin comme des sujets ayant été exposés au médicament dans les mois précédant une période critique, mais qui ne l'ont pas été pendant la période critique. Cette approche peut prendre en compte la pathologie pour laquelle le médicament est prescrit, mais elle peut ne pas totalement éliminer le biais d'indication, car la sévérité de la pathologie peut varier (498).

En plus de l'approche de détection de signal à grande échelle mentionnée précédemment, il est pertinent de noter que l'augmentation de l'utilisation des bases de données médico-administratives françaises ouvre la porte à une gamme encore plus diversifiée de recherches en pharmacoépidémiologie, notamment dans le contexte de la grossesse. Au cours de la dernière

décennie, nous avons observé une croissance significative du nombre de ces études au sein de la communauté scientifique. Parmi les exemples récents, nous pouvons mentionner une étude portant sur l'utilisation des IPP au cours de la première année de vie et la survenue d'infections en début de vie. Cette étude a été menée à partir de bases de données médico-administratives françaises (en l'occurrence le SNDS) et a produit des résultats intéressants pour cette thématique (385). De même, une autre étude a examiné la balance bénéfique/risque de l'utilisation d'anti-TNF α après 24 semaines de grossesse, offrant des informations cruciales sur les risques potentiels pour les mères et leurs nouveau-nés (351). Ces initiatives suscitent un grand enthousiasme, d'autant plus qu'elles reflètent le nombre croissant de projets de recherche similaires en cours au sein de différentes équipes scientifiques.

Ce qui rend ces études particulièrement intéressantes réside dans leur diversité. Elles couvrent en effet un large éventail de pathologies et de traitements, qu'il s'agisse de traitements pour des affections chroniques de plus en plus prévalentes, telles que le diabète ou l'asthme (207,499), ou qu'elles visent à mieux comprendre les conséquences de nouvelles pathologies, comme cela a été le cas lors de la pandémie de COVID-19 (500). De plus, ces recherches portent également sur des médicaments couramment utilisés dans la pratique médicale quotidienne, comme nous l'avons illustré dans le cadre de ces travaux de thèse avec les antibiotiques et les inhibiteurs de la pompe à protons. Aussi, les bases de données médico-administratives contenant des données couvrant plusieurs années sont dimensionnées pour permettre la réalisation d'études portant sur des événements à long terme (501).

Tous ces éléments mettent en lumière l'importance des bases de données médico-administratives françaises en tant que ressources précieuses pour étendre nos connaissances sur les implications d'expositions médicamenteuses chez les femmes enceintes, ainsi que sur les éventuelles conséquences pour la mère et le futur enfant. Cette tendance croissante à exploiter ce type de bases de données pour mener des études pharmacoépidémiologiques ouvre la porte à une meilleure compréhension des enjeux liés à la santé maternelle et infantile, tout en contribuant à l'amélioration continue des pratiques médicales et des soins aux patients.

En résumé, l'exploitation des bases de données médico-administratives, couplée à des méthodologies innovantes, offre des perspectives passionnantes pour la recherche en pharmacovigilance et en pharmacoépidémiologie. Elle permet une meilleure compréhension des risques associés à l'utilisation de médicaments chez des populations vulnérables, notamment dans la population pédiatrique et chez les femmes enceintes.

5.6.2 Au-delà des bases de données médico-administratives, apport des dossiers médicaux électroniques

Les dossiers médicaux électroniques (DME), également connus sous le nom d'*Electronic Health Record (EHR)* en anglais, représentent une ressource inestimable en matière de données médicales. Ils englobent un vaste éventail d'informations, comprenant des données structurées, semi-structurées et des narrations cliniques non structurées. Cette richesse d'informations offre un potentiel considérable pour l'amélioration de l'identification des signaux de sécurité dans le domaine de la santé (502).

Les études basées sur les DME font fréquemment appel à diverses approches analytiques, chacune d'entre elles présentant des méthodes spécifiques. Parmi les méthodes couramment utilisées, on peut citer les analyses de disproportionnalité, les modèles de régression et les algorithmes d'apprentissage automatique ou d'exploration de données (502).

Les analyses de disproportionnalité englobent un ensemble de méthodes visant à identifier des associations entre l'exposition à des médicaments et l'apparition d'effets indésirables, se produisant plus fréquemment que ce qui serait attendu, en utilisant des données concernant l'ensemble des médicaments et des effets indésirables dans la population d'échantillon disponible (503). Ces méthodes reposent souvent sur des indicateurs tels que le rapport des cotes de déclaration (*Reporting Odds Ratio, ROR*) et le rapport de déclaration proportionnelle (*Proportional Reporting Ratio, PRR*). De plus, des approches bayésiennes, comme la méthode de DuMouchel ou le *Multi-item Gamma Poisson Shrinker (MGPS)*, ainsi que sa variante, la méthode de la moyenne géométrique de Bayes (*Empiric Bayes Geometric Mean, EBGM*), sont également couramment utilisées (502). Cependant, l'application des analyses de disproportionnalité aux données de DME présente certaines difficultés et contraintes. L'une des principales difficultés réside dans la gestion de ces vastes ensembles de données, qui sont souvent hétérogènes du fait de leurs origines variées. Cette hétérogénéité nécessite une intégration et une normalisation minutieuses afin de garantir la qualité des résultats des analyses de disproportionnalité (504). De plus, il est essentiel de prendre en compte les biais potentiels, tels que les biais de déclaration et les biais d'indication. Les patients peuvent signaler des effets indésirables de manière sélective, ce qui peut fausser les résultats des analyses.

En ce qui concerne les méthodes de régression, les modèles de régression logistique et les modèles de régression de Cox sont parmi les plus fréquemment employés. Ces approches permettent d'analyser les relations entre différentes variables, notamment l'exposition aux médicaments et les effets indésirables, tout en contrôlant divers facteurs de confusion (505). L'application de modèles de régression aux données de DME présente également certains défis méthodologiques. Tout comme dans le cas de la notification spontanée, un prétraitement minutieux afin d'extraire des données

pertinentes pour l'analyse de régression sera nécessaire. Cette démarche s'avère essentielle en raison de la présence dans les DME de données non structurées ou semi-structurées. De plus, de manière similaire à ce qui peut être observé avec les bases médico-administratives, la gestion des données et les ressources de calcul nécessaires pour effectuer des analyses complexes peuvent représenter un obstacle technique à la mise en œuvre de ces méthodes. Par ailleurs, la qualité des données dans les DME représente également un défi. Les informations présentes peuvent être incomplètes, inexactes, ou dépourvues de détails essentiels, ce qui pourrait avoir une influence sur les résultats des modèles de régression (504). Par conséquent, il est souvent nécessaire de mettre en œuvre des techniques de nettoyage et de gestion des données manquantes. Une autre caractéristique distinctive des DME par rapport à d'autres sources de données réside dans la disponibilité d'informations sur les antécédents médicaux des patients, les diagnostics, les médicaments prescrits, les procédures médicales, etc. Ces données peuvent être structurées de manière complexe, ce qui rend nécessaire une modélisation appropriée pour intégrer ces variables dans les analyses de régression.

Les études qui font appel à des algorithmes d'apprentissage automatique (*machine learning*) ou d'exploration de données (*data mining*) utilisent une variété de méthodes supervisées et non supervisées. Parmi ces méthodes, on peut mentionner les règles d'association, qui identifient des relations entre différents éléments de données, les techniques de regroupement (*clustering*) qui regroupent des données similaires, les forêts aléatoires qui sont des modèles d'apprentissage automatique permettant d'analyser les données de manière approfondie, les arbres de décision qui fournissent des structures de décision pour la classification et enfin les réseaux de neurones qui sont des modèles complexes imitant de façon algorithmique des fonctions du cerveau humain (502). Toutefois, effectuer des analyses de machine learning sur des DME comporte plusieurs défis spécifiques. Il est d'abord essentiel de gérer la grande variabilité et la complexité des données provenant de différentes sources de DME. Pour ce faire, il est nécessaire de mettre en œuvre des techniques de prétraitement des données pour normaliser, nettoyer et fusionner les données hétérogènes afin d'obtenir un ensemble de données cohérent. De plus, comme les DME peuvent contenir des données non structurées ou semi-structurées, des méthodes de traitement du langage naturel (NLP) peuvent être nécessaires pour extraire des informations à partir de ces données textuelles (506). Comme mentionné précédemment, il est crucial de mettre en place des stratégies efficaces pour gérer les données manquantes de manière appropriée afin de ne pas biaiser les résultats des analyses. De même, il convient de prendre en considération l'importance des ressources techniques et informatiques nécessaires pour mener à bien les analyses basées sur des algorithmes d'apprentissage automatique. Ce facteur doit être soigneusement évalué lors du choix de la méthode d'analyse.

Dans l'ensemble, les DME offrent la possibilité d'obtenir davantage d'informations par rapport aux systèmes de notification spontanée (503,507). De ce point de vue, les DME semblent représenter une voie prometteuse pour améliorer la compréhension de l'utilisation des médicaments et de l'incidence de certaines pathologies ou effets indésirables (507). Cependant, dans leur utilisation actuelle pour les données des DME, les méthodes de disproportionnalité ne tirent pas pleinement partie de la richesse des informations contenues dans les DME et ne prennent pas adéquatement en compte les facteurs de confusion essentiels. Pour surmonter ces limites, l'intégration d'autres méthodes, telles que les différents scores de propension, pourraient s'avérer nécessaire (508). Ces approches complémentaires pourraient contribuer à atténuer les biais potentiels et à améliorer la précision des analyses basées sur les DME. De plus, en exploitant la richesse des données contenues dans les DME, les méthodes de régression offrent la possibilité d'effectuer des ajustements adéquats en tenant compte d'une vaste gamme de facteurs de confusion (505). Néanmoins comme mentionné précédemment, les DME possèdent presque par définition de nombreuses données manquantes et ne permettent pas nécessairement de capturer toutes les occurrences d'exposition et d'événements indésirables, ce qui nécessite une gestion appropriée.

En termes de perspectives, l'identification des signaux à partir de DME possède un fort potentiel. Il serait néanmoins intéressant que des recommandations de bonnes pratiques soient établies afin de valider de manière systématique les méthodes utilisées pour ce type d'études (509). Ainsi, cela pourrait permettre de renforcer la coopération entre plusieurs équipes utilisant des DME différents et accroître de ce fait l'amplitude des études réalisées. Cette approche revêt une importance particulière pour l'identification de signaux de sécurité concernant des médicaments moins couramment utilisés ou des événements rares qui pourraient ne pas être détectés avec suffisamment de précision au niveau d'un seul site.

Par ailleurs, il est important de noter que les méthodes basées sur l'apprentissage automatique, bien qu'extrêmement prometteuses, en sont encore à leurs débuts en ce qui concerne leur application à la sécurité de l'utilisation des médicaments. Les techniques d'apprentissage automatique, telles que les réseaux neuronaux profonds, l'analyse de données massives et l'intelligence artificielle symbolique, offrent un potentiel énorme pour l'identification précoce de signaux de sécurité liés à l'utilisation des médicaments. Ces méthodes peuvent analyser de vastes ensembles de données de manière complexe et extraire des informations précieuses à partir de ces données, même dans les cas où les signaux sont faibles ou difficiles à détecter avec des méthodes traditionnelles. Une compréhension plus approfondie et une maîtrise accrue de ces méthodes pourraient ouvrir la voie à des avancées significatives en matière de sécurité des médicaments, en particulier au sein de populations considérées comme plus vulnérables.

Dans l'ensemble, l'exploitation optimale des données des DME dans le cadre de la surveillance de la sécurité des médicaments, ouvre la voie à de nouvelles opportunités pour la détection précoce des signaux de sécurité.

5.7 Conclusion

L'exploration des évènements d'intérêt survenant pendant l'enfance à la suite d'expositions médicamenteuses in utero revêt une importance cruciale pour mieux comprendre le profil de ces médicaments, afin d'optimiser la prise en charge thérapeutique des femmes enceintes et de minimiser les risques potentiels pour le développement de l'enfant. Les études axées sur les effets d'expositions médicamenteuses au cours de la grossesse et leurs éventuelles associations avec divers évènements d'intérêt, notamment les infections, sont relativement limitées. Pourtant, étant donné la prévalence élevée de d'expositions médicamenteuses pendant la grossesse et l'impact significatif des infections chez les nourrissons au début de leur vie, il est impératif d'accroître notre compréhension de ce domaine.

Cela est rendu possible grâce à une approche pharmaco-épidémiologique. Toutefois, ce type d'approche exige des ressources spécifiques pour répondre convenablement à ces questions de recherche. Dans le cadre de cette thèse, en établissant des cohortes basées sur la population française, nous avons pu examiner les liens entre l'exposition prénatale aux antibiotiques systémiques et aux inhibiteurs de la pompe à protons d'une part et le risque d'infections nécessitant une hospitalisation au cours de la première année de vie des nourrissons d'autre part. Ces deux études de cohortes ont considérablement enrichi notre compréhension des liens entre ces deux classes de médicaments couramment utilisées par les femmes enceintes et la susceptibilité aux infections chez les nourrissons au cours de leur première année de vie.

6 ANNEXES

6.1 Annexe 1 : valorisation de la thèse – articles et communications issues des travaux de thèse

6.1.1 Articles acceptés

Tisseyre M., Collier M., Beeker N., Kaguelidou F., Tréluyer J-M., Chouchana L. In Utero exposure to antibiotics and risk of serious infections in the first year of life. *Drug Safety 2024 (Epub ahead of print)* <https://doi.org/10.1007/s40264-024-01401-z> (cf [section 4.1.3](#))

Louchet M., **Tisseyre M.**, Kaguelidou F., Tréluyer J-M., Préta L-H., Chouchana L. Drug-induced fetal and offspring disorders, beyond birth defects. *Thérapie 2023 Nov 14:S0040-5957(23)00182-8 (Epub ahead of print)* <https://doi.org/10.1016/j.therap.2023.11.002> (cf [Annexe 2](#))

6.1.2 Article soumis et en cours de revue

Tisseyre M., Collier M., Beeker N., Kaguelidou F., Tréluyer J-M., Chouchana L. In Utero exposure to proton pump inhibitors risk of serious infections in the first year of life: a national population-based cohort study. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics 2023* (cf [section 4.2.3](#))

6.1.3 Communication affichée – poster simple

Tisseyre M., Collier M., Beeker N., Kaguelidou F., Tréluyer J-M., Chouchana L. Association of antibiotic use during pregnancy with risk of serious infections in infants. A population-based cohort study (PS-107). Congrès annuel de la Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique (SFPT), Limoges, France, Juin 2023 (cf [Annexe 3](#))

6.2 Annexe 2 : article publié dans Therapies

+Model
THERAP-837; No. of Pages 15

ARTICLE IN PRESS

Thérapie xxx (xxxx) xxx–xxx



ELSEVIER

Available online at

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



DRUG-INDUCED DISEASES

Drug-induced fetal and offspring disorders, beyond birth defects

Margaux Louchet^{a,b}, Mylène Tisseyre^{a,c},
Florentia Kaguelidou^{a,d}, Jean-Marc Treluyer^{a,c},
Laure-Hélène Préta^a, Laurent Chouchana^{a,c,*}

^a URP 7323 "Pharmacologie et évaluation des thérapeutiques chez l'enfant et la femme enceinte", Université Paris Cité, 75000 Paris, France

^b Service de gynécologie-obstétrique, Fédération hospitalo-universitaire PREMA, hôpital Louis-Mourier, AP-HP Nord – Université Paris Cité, 75000 Paris, France

^c Centre régional de pharmacovigilance, service de pharmacologie périnatale, pédiatrique et adulte, hôpitaux Cochin–Necker, AP-HP Centre – Université Paris Cité, 75000 Paris, France

^d Centre d'investigation clinique pédiatrique, Inserm CIC 1426, hôpital Robert-Debré, AP-HP Nord – Université Paris Cité, 75000 Paris, France

Received 8 August 2023; accepted 9 November 2023

KEYWORDS

Fetotoxicity;
Neonatal disorders;
Neurodevelopmental
disorders;
Pregnancy;
Pharmacovigilance

Summary Studies on drug utilization in western countries disclosed that about nine over ten women use at least one or more drugs during pregnancy. Determining whether a drug is safe or not in pregnant women is a challenge of all times. As a developing organism, the fetus is particularly vulnerable to effects of drugs used by the mother. Historically, research has predominantly focused on birth defects, which represent the most studied adverse pregnancy outcomes. However, drugs can also alter the ongoing process of pregnancy and impede the general growth of the fetus. Finally, adverse drug reactions can theoretically damage all developing systems, organs or tissues, such as the central nervous system or the immune system. This extensive review focuses on different aspects of drug-induced damages affecting the fetus or the newborn/infant, beyond birth defects, which are not addressed here.

© 2023 Société française de pharmacologie et de thérapeutique. Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

* Corresponding author. Hôpital Cochin, Centre Régional de Pharmacovigilance, 27, rue du Faubourg-Saint-Jacques, 75679 Paris cedex 14, France.

E-mail address: laurent.chouchana@aphp.fr (L. Chouchana).

<https://doi.org/10.1016/j.therap.2023.11.002>

0040-5957/© 2023 Société française de pharmacologie et de thérapeutique. Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Please cite this article as: M. Louchet, M. Tisseyre, F. Kaguelidou et al., Drug-induced fetal and offspring disorders, beyond birth defects. Therapies. <https://doi.org/10.1016/j.therap.2023.11.002>

Abbreviations

ACE	angiotensin converting enzyme
ADR	adverse drug reaction
ARB	angiotensin receptor blockers
ASD	acid suppressant drugs
COX	cyclooxygenase
DOHaD	developmental hypothesis of health and disease
ENTIS	European Network of Teratology Information Services
FDA	Food and Drug Administration
IUGR	intrauterine growth restriction
NDD	neurodevelopmental disorders
NSAID	non-steroidal anti-inflammatory drug
PPI	proton pump inhibitors
RAS	renin-angiotensin-system
SRLs	serotonin reuptake inhibitors
SGA	small for gestational age
VKA	vitamin K antagonists
WG	week of gestation

Introduction

Studies on drug utilization in western countries disclosed that about nine over ten women use at least one or more drugs during pregnancy [1,2]. While drugs can be essential in certain cases, pregnant women face a significant gap in the assessment of drug safety during their clinical development. For evident ethical considerations, they have historically been excluded from clinical trials. Consequently, upon market approval, the data on short- and long-term safety for the fetus are essentially based on animal models. Although these non-clinical data are important, the thalidomide and diethylstilbestrol disasters showed that they are not always predictive for a teratogenic effect and insufficient to establish safety in human fetus [3,4]. Since these disasters, drug development methodologies have dramatically improved, however ensuring the safety of drugs for the fetus remains an ongoing concern.

As a developing organism, the fetus is particularly vulnerable to the effects of drugs used by the mother. Furthermore, these drug exposures due to transplacental transfer do not provide any expected benefit, unless exception. Historically, research has predominantly focused on birth defects, which are the most extensively studied adverse pregnancy outcomes. That arises from the fact that birth defects are usually clinically apparent at birth or during pregnancy monitoring by ultrasounds. Additionally, they also represent a leading cause of pregnancy termination and infant mortality. However, potential adverse drug reactions (ADRs) could theoretically harm all developing systems, organs or tissues. Drugs can alter the ongoing process of pregnancy and impede the general growth of the fetus. They can also display specific effects according to their pharmacological properties. For instance, as the central nervous system develops and functionalizes through the whole pregnancy, and far beyond until early adulthood, recent research has focus on neurodevelopmental disorders (NDD) related to transplacental exposure of drugs, mainly psychotropics.

Similarly, the immune system, which develops during the second half of pregnancy, can also be concerned with the advent of immunomodulatory agents (monoclonal antibodies or tyrosine kinase inhibitors for instance).

This extensive review focuses on different aspects of drug-induced damages affecting the fetus or the newborn/infant, beyond birth defects, which are not addressed here. Also, issues related to obstetrical adverse events affecting the mother, such as preeclampsia of gestational diabetes, will not be covered in this review.

Methodology

A literature search was performed up to June 2023 querying PubMed® with the following keywords "small for gestational age", "intrauterine growth restriction", "preterm birth", "fetotoxicity", "neonatal disorders", "immune disorders", "infections" or "neurodevelopmental disorders", combined with "drug-induced", "pregnancy" or "maternal exposure". Search was limited to the English language, human studies, and non-opinion pieces. Additional references retrieved after article analysis have been also included.

Small for gestational age, intrauterine growth restriction and preterm birth

Small for gestational age (SGA) is defined by a fetal or birth weight below the 10th percentile [5]. Intrauterine growth restriction (IUGR) or fetal growth restriction usually corresponds to SGA associated with evidence indicating abnormal growth.

Preterm birth, i.e. birth before the end of 37th week of gestation (WG), is one of the most common adverse pregnancy outcome that affects about 5 to 9% of pregnancies in western countries [6]. It is associated with several complications that can jeopardize the survival of the fetus in the most severe situations such as infectious events.

Antineoplastic agents

SGA is frequently associated with the use of antineoplastic agents during pregnancy, although normal pregnancy outcomes have been reported [7]. Cancer, mainly breast cancer, is a rare event during pregnancy, occurring in about one per 1000 pregnant women and frequently leading to medical termination of pregnancy. Hence, evidence is based on small cohorts or case series. However, because of the pharmacological cytotoxic activity of antineoplastic agents, occurrence of fetal growth retardation is anticipated. A recent literature review including 201 pregnant women with cancer showed that and IUGR was diagnosed in up to 20% of them [8]. The length of chemotherapy exposure was independently associated with IUGR, whereas after adjustment early exposure prior to 20 weeks of gestation was not. In this study, the type of antineoplastic agent was not critical for the occurrence of IUGR. Preterm birth, whether it is induced

or spontaneous is also frequent in pregnant women treated with antineoplastic agents [9].

Hence, from a clinician point of view, although the cancer care is a priority, pregnancy monitoring should be reinforced and delivery planned according to maternal chemotherapy toxicities and fetal growth.

Beta-blockers

Beta-blockers have also been associated with SGA and IUGR. Among 2459 pregnancies, an association has been reported between beta-blockers and SGA (aOR: 1.97; 95% CI: 1.75–2.23) [10]. This association has also been found in a case-control study including 7445 babies born SGA (aOR: 6.00; 95% CI: 1.06–33.87) [11]. In a recent network meta-analysis, atenolol was one of the antihypertensive agents, including other beta-blockers, to have the worst effect on SGA [12]. Several mechanisms have been assumed to mediate the influence of beta-blockers on fetal growth, especially their negative inotropic and chronotropic properties that may reduce both the maternal and fetal cardiac output, subsequently affecting placental perfusion and fetal development [12]. However, in the case-control study cited above, any type of antihypertensive agent used during the 2nd or 3rd trimester of pregnancy was significantly associated with SGA (aOR: 1.53, 95% CI: 1.17–1.99), suggesting potentially unmeasured confounders [11]. Hence, maternal disease itself, particularly arterial hypertension, has an important role in pregnancy outcome and these associations with the use of beta-blockers are subject to indication bias [13].

Finally, to date, labetalol is one of the first-line drug recommended, and alternatively methyldopa or nifedipine, for the treatment of arterial hypertension in pregnant women [14].

Triptans

Another pharmacological class with vascular activity, triptans, has been challenged to increase risk of IUGR. These drugs are selective 5-HT_{1B/D} agonists with vasoconstrictive properties indicated for the acute treatment of migraine crisis. An exploratory analysis of the French pharmacovigilance database suggested a possible association between fetal death or IUGR and the use of triptan during pregnancy, with a close relation between the timing of exposure and the fetal death [15]. A national prospective cohort study from the German Embryotox system ($n=432$ exposed women) found no association between triptan exposure and increased risk of prematurity, spontaneous abortion, nor major malformations [16]. Another national cohort study, from Quebec, including 526 pregnancies exposed to triptan, did not found an increased risk for low birth weight (adjusted RR: 1.16, 95% CI: 0.83–1.61) or prematurity (adjusted RR: 1.31, 95% CI: 0.99–1.74) [17]. However, this study also found an increased risk of spontaneous abortion (aOR: 1.63, 95% CI: 1.34–1.98). Similarly, a meta-analysis including one case-control study and five cohort studies ($n=4208$ exposed children) found no significant increase in the rate of major congenital malformations, prematurity, or spontaneous abortions with the use of triptans during pregnancy compared to pregnant women with migraine and not using

triptans [18]. However, when compared to healthy controls, the authors found an increased rate of spontaneous abortion and warned for the need for further research. Altogether, these data suggest a possible increased risk of spontaneous abortion with the use of triptans during pregnancy.

These drugs should be avoided whenever possible during pregnancy and used only occasionally in the event of refractory migraine crisis.

Calcineurin inhibitors

Cyclosporine and tacrolimus, calcineurin inhibitors, are immunosuppressive drugs mainly used to prevent graft rejection. A frequent ADR of these drugs is arterial hypertension caused by vasoconstriction of the renal arteries and salt and water retention. Therefore, during pregnancy, tacrolimus may increase the risk of gestational hypertension and preeclampsia [19]. In a systemic review, among 1981 pregnancies after solid organ transplantation, children exposed to tacrolimus, were born preterm in 6.1%–73.1%, and were SGA in 8.5%–40.7% [19]. These ADR are likely to be mediated by the vasoconstrictive effects of tacrolimus. However, maternal disease has an important role in pregnancy outcome as preterm delivery may concern up to about 45%–60% of all pregnancies among renal transplant recipients. Moreover, incidence of SGA is difficult to assess as most studies did not correct birth weight for the effect of preterm delivery.

Other drugs inducing arterial hypertension

Other drugs inducing high blood pressure may pharmacologically alter fetal growth: direct (ephedrine, phenylephrine) and indirect (MAO inhibitors, cocaine, amphetamines, modafinil) sympathomimetic agents, glucocorticoids and anti-angiogenic drugs (VEGF inhibitors) [20]. For instance, oral glucocorticoids may be used for pregnant women with chronic inflammatory or autoimmune diseases (asthma, inflammatory bowel disease, rheumatoid arthritis, etc.). In two cohort studies including 137 and 185 pregnant women, oral prednisone (≥ 10 mg per day) was associated with reduction in term of birth [21,22]. Besides vascular effects, pathophysiological mechanism may also include a higher rate of intra-amniotic infection [22]. In autoimmune diseases, these potential risks of oral glucocorticoids should be mitigated with the risk of flare during pregnancy [23].

Pre-conceptual consultations are recommended in these patients, to induce disease remission before the start of pregnancy.

Anticoagulants

To date, clinical data regarding the risk of SGA with anticoagulants only concerns vitamin K antagonists (VKA) and no study have been identified for direct oral anticoagulants. VKA are oral anticoagulants blocking vitamin K synthesis, which is essential for certain coagulation factors for hemostasis. They are used for the prevention or the treatment of venous thromboembolic events. Exposure to VKA has been studied with a national Danish cohort database among 4313 singleton of mothers who had preconception venous thromboembolism [24]. After exposure in first trimester,

children were more likely to have preterm birth (OR: 2.26; 95% CI: 1.70–2.99) and very preterm birth prior to 26 WGs (OR: 3.78; 95% CI: 1.91–7.49). Results were similar considering exposure at any time of pregnancy. No difference in the occurrence of SGA had been observed.

Finally, VKA are not recommended during pregnancy because of their teratogenicity [25]. Low molecular weight heparins, not crossing placenta as relatively large molecule, are first-line recommended therapy for the prophylaxis or treatment of venous thromboembolic events during pregnancy [26]. Direct oral anticoagulants still need to be further assessed although data are reassuring to date [27].

Antidepressants

Depression may occur frequently during or after pregnancy, affecting 7 to 13% of women, often requiring an antidepressant treatment [28]. The most used pharmacological class during pregnancy is serotonin reuptake inhibitors (SRIs) [29,30]. In a national study on the Taiwanese insurance database, 1789 depressed women treated with antidepressants were more likely to have preterm birth than 1789 matched non-treated depressed women (aHR = 1.76; 95% CI: 1.35–2.29) [31]. Similarly, in a regional population-based study on the healthcare database of Lombardy, women who used antidepressants during pregnancy had a 20% increased prevalence of preterm birth compared to those who never used it [32]. Role of SRIs has been specifically incriminated [33,34]. In the subgroup including four cohort studies from a meta-analysis, it appears that the risk of preterm birth increased in depressed women treated with SRIs during pregnancy (RR: 1.46; 95% CI: 1.32–1.61). However, depression itself during pregnancy has been shown to be a risk factor for preterm birth [33,35–38], one can hypothesize that drugs may be associated with preterm birth as the reflect of the underlying disease. Nevertheless, in a subgroup analysis from a systematic review, exposure to SRIs increases the risk of preterm birth (OR: 1.17; 95% CI: 1.10–1.25) compared with psychotherapy alone in depressed women [37]. These risks should be mitigated with the risk of an untreated depression during pregnancy that is also harmful for the fetus and future newborn [39].

For severe depression, while switching antidepressants for ongoing treatment is discouraged during pregnancy, in front of a new episode needing a pharmacological treatment, sertraline or alternatively paroxetine, should be preferred as these are the most studied agents, to date [40,41].

Anxiolytics

A study based on questionnaire and medical record analysis including 2793 pregnant women found a significant association between the use of benzodiazepines and preterm birth (aOR: 6.79; 95% CI: 4.01–11.5) [38]. More recently, a large cohort study including 82,038 pregnancies found that benzodiazepine or benzodiazepine-like hypnotic use during pregnancy was associated with lower gestational age at birth (mean difference, –2.1 [95% CI: –3.3 to –0.9] days), and higher risk of preterm birth (RR: 1.41; 95% CI: 1.03–1.94), along with an absence of association with birth weight relative to gestational age [42]. The authors conclude that the

magnitude of this association with gestational age is not necessarily clinically significant and could be explained by earlier delivery rather than impaired intrauterine growth.

It is currently recommended that benzodiazepines should be avoided or prescribed sparingly as a treatment for perinatal anxiety [41]. In case of pharmacological treatment needed during pregnancy, as well as during breastfeeding, a short-acting benzodiazepine without active metabolite, such as oxazepam, should be preferred. If used during late pregnancy, newborns should be carefully monitored during the first days of life, and further is breastfed under these drugs.

Fetotoxicity

Theoretically, the fetus can adversely experience any effect of drugs administered to the mother. Any system, organ or tissue can be hence injured. Main fetotoxic effects are represented in Table 1, although it is not possible to be exhaustive.

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs

Pharmacological activity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) relies on the inhibition of the cyclooxygenase (COX) enzymes. COXs participate in synthesis of prostaglandins E2 that regulates local blood flow. NSAIDs inhibit COXs and may thus induce arterial vasoconstriction. A long standing known ADR of NSAIDs is acute renal failure due to vasoconstriction of the afferent artery and the decrease of the glomerular filtration rate [44,45]. When used in pregnant women, fetal renal failure results in oligo-anuria and low amniotic fluid (most often reversible after discontinuation of treatment), decrease in fetal movements, risk of lung development insufficiency, pulmonary hypoplasia, and neonatal respiratory distress syndrome. Lasting low amniotic fluid level can lead to fetal death [45]. Besides, NSAID exposure in late pregnancy may induce premature closure of the arterial duct [46–48]. The arterial duct is a fetus specific blood vessel located between the pulmonary artery and the descending aorta. It carries out a shunt of the pulmonary circulation and constituting the main ejection route of the right ventricle for the oxygenated blood. Keeping the arterial duct open depends on vasodilating agents, as prostaglandins. NSAIDs induce closure of the arterial duct, resulting in pulmonary hypertension that can end in right heart failure and fetal demise, even after just one dose in the last weeks of pregnancy [49,50].

Interestingly, using the French National Health Insurance Database, an analysis including 130,815 exposed pregnancies found that early exposure to certain NSAIDs, between one and up to 22 WG was also associated with a slight increased risk of preterm birth (aOR: 1.08, 95% CI: 1.05–1.11), and particularly extreme prematurity (aOR: 1.28, 95% CI: 1.17–1.40) [51]. The authors suggested that this association may be related to direct action effect on placenta circulation resulting in placental insufficiency.

NSAIDs are contraindicated from the sixth month of pregnancy and risk of premature closure of the ductus arteriosus and renal dysfunction have been identified from week 20 of pregnancy onwards [52]. They are also not recommended

Table 1 Drug-induced fetotoxicity and neonatal disorders according to pharmacological properties of the suspected agent.

Drug or pharmacological group	Type of fetal or neonatal adverse drug reaction
Amiodarone	Neonatal dysthyroidism
Angiotensin-converting-enzyme inhibitors	Renal failure, oligohydramnios
Angiotensin II receptor blockers	Renal failure, oligohydramnios
Anticholinergic (atropinic) drugs	Delayed meconium evacuation, abdominal distension or paralytic ileus
Antiseizure medications: valproate, topiramate	Neurodevelopmental disorders
Antithyroid drugs	Fetal goiter, neonatal hypothyroidism, cytolytic hepatitis
Beta-blockers	Hypoglycemia, bradycardia, reduced response to stress
Fluoroquinolones	Arthropathies, weight-bearing joint cartilage injuries (probable)
Immunosuppressants	Materno-fetal infections, neonatal immunosuppression
Isotretinoin	Neurodevelopmental disorders
Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)	Renal failure, oligohydramnios, premature closure of the arterial duct, pulmonary hypertension
Psychotropic drugs (opioids, antidepressants, benzodiazepines, antipsychotics) ^a	Neonatal sedation, respiratory distress, hypotonia/hypertonia, feeding disorders, hyperreflexia, persistent crying
Tetracyclines	Teeth yellow discoloration

This table presents the main recognized adverse drug reactions related to transplacental drug exposition that can damage the fetus or the newborn/infant. Teratogenic effects are not mentioned, as well as potential adverse drug reaction not being fully supported by strong scientific evidence.

NSAID: nonsteroidal anti-inflammatory drug.

^a Symptoms can be rather related to impregnation syndrome (residual pharmacological effects), occurring within hours after birth or to neonatal abstinence syndrome (withdrawal phenomenon), occurring after a free interval according to elimination half-life of drugs. For more details, see reference [43].

during the rest of pregnancy, starting from conception. If needed, other pain relievers such as acetaminophen should be used.

Angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers

Angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors and angiotensin receptor blockers (ARB) are two renin-angiotensin-system (RAS)-acting agents usually used as a first-line treatment for the treatment of arterial hypertension. They induce vasodilatation of the efferent renal arteriole and thus lower the flow rate in the glomerular capillary. This decreases glomerular filtration rate and may lead to renal failure that is associated with oligohydramnios harming the fetus. Among 190 pregnancies exposed to RAS-acting agents beyond the first trimester, all pregnancies affected with fetopathy were exposed after 20 WG [53]. The chance of recovery of amniotic fluid volume was higher with discontinuation before 30 WG and with a longer exposure-free interval before delivery. After drug discontinuation, resumption of diuresis occurs within 6 days, but the amount of amniotic fluid recovered over 2 to 5 weeks. Amongst RAS-acting agents, exposure to ARB may be associated with a higher fetopathy risk: in a systematic review, neonatal complications were more frequent following exposure to ARB (87%, $n = 68$ pregnant women exposed) than to ACE inhibitors (48%, $n = 118$) [54].

ACE inhibitors and ARB are contraindicated during pregnancy and another antihypertensive agent such as labetalol, methyldopa or nifedipine, should be used for the treatment of arterial hypertension [14].

Neonatal disorders

As transplacental transfer of drugs is overall increased in late pregnancy, the newborn may present drug-induced neonatal disorders in case of drug exposure in the last weeks of pregnancy and up to delivery. These disorders can lead to poor adaptation to extra-uterine life of the newborn. From a pharmacological point of view, these disorders can be sorted in two groups, even if clinically the borderline is not always obvious. First, impregnation syndrome, which is due to the presence of the drug in the newborn after maternal exposure and transplacental transfer [43]. Symptoms correspond to the pharmacological effects of the drug, they are transient, reversible, and gradually tapering off as the drug is eliminated. They appear particularly with high maternal doses and long-acting drugs, especially for psychotropics agents. Duration depends on elimination half-life of the drug and neonatal clearance (particularly in preterm newborns). Secondly, withdrawal phenomenon, called neonatal abstinence syndrome (NAS), which is due to drug clearance in the newborn having been exposed throughout prenatal life. It occurs within days following birth, after a free interval,

when newborn plasma concentration has lowered [43]. Time to symptoms onset depends on the drug elimination half-life. The clinical presentation of NAS is variable, typically with a combination of neurological, gastrointestinal and respiratory symptoms. NAS may theoretically occur after in utero exposure to a wide spectrum of pharmacological substances but is mostly observed with psychotropic agents, first and foremost opioids [55,56].

Overall, if drugs discussed thereafter are used during late pregnancy, newborns should be carefully monitored during the first days of life, and further is breastfed under these drugs.

Anxiolytics

Impregnation syndrome mostly appears with benzodiazepines having long half-life elimination (e.g., clorazepate or diazepam). Typical symptoms are sedation, axial hypotonia, suction disorders and poor weight gain. In a retrospective cohort study of 70 exposed newborns during the 30 days before birth, it has been reported 73% of ADR with 51% of impregnation syndrome and 20% of withdrawal syndrome [57].

Antidepressants

Impregnation syndrome has been described among newborns exposed to antidepressants, especially SRIs. ADRs are transient and suggest serotonin-like symptoms (irritability, agitation, shivering, fever) [43,58]. Preterm newborns are more susceptible to these ADRs, in relation with blood-brain barrier immaturity [59]. In addition, co-prescription with benzodiazepine, such as clonazepam, may increase drug levels and the risk for transient neonatal symptoms [60].

Antipsychotics

The use of first-generation antipsychotics in pregnancy in the third trimester increases the risk of extrapyramidal symptoms in the newborn [61]. For second-generation antipsychotics (clozapine, risperidone, olanzapine), a prospective pharmacovigilance program including 193 exposed women have reported that 32.6% of the newborns experienced at least one neonatal poor adaptation syndrome [62]. Regarding long-acting injectable antipsychotics, data are almost inexistent and no neonatal ADR has been reported to date [63].

Opioids

In addition to obstetrical complications, opioids in pregnancy are associated with neonatal complications such as NAS [43]. It is characterized by central nervous system hyperirritability, autonomic nervous system dysfunction with temperature dysregulation and sneezing, and gastrointestinal disturbance [64,65]. Non-pharmacological care is the initial treatment option. If a pharmacological treatment is required, morphine and methadone are the most commonly used drugs in the treatment of NAS secondary to opioids [43].

Beta-blockers

After in utero exposure to beta-blockers, neonatal ADRs are closely related to blockade of the beta-adrenergic receptors in the fetal tissues. In a retrospective analysis, symptoms in exposed newborns were hypoglycemia (11/39 newborns), bradycardia (6/39) and hypotension (1/39) [66]. They most often appear within the first 24 hours of life.

Corticosteroids

Antenatal corticosteroids (mostly betamethasone) are used to prevent neonatal distress syndrome in preterm infants and reduce mortality and morbidity. Antenatal exposure to high repeated doses of betamethasone could theoretically lead to metabolic disorders and modification of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the fetus. A meta-analysis of 11 randomized trials, assessed among 5902 infants that repeat corticosteroid courses lower weight at birth [67]. Exposure to more repeated courses and greater total dose of corticosteroids was associated with less distress syndrome but also with a greater reduction in body size at birth. At childhood follow-up, no differences in neurodevelopment were observed between those exposed to repeat prenatal corticosteroids and those who were not. However, weight and systolic blood pressure measurements were lower in the exposed group. The authors acknowledge that these findings were of uncertain clinical importance and warranted further study. Studies assessing cardiovascular effects of repeat courses of antenatal corticosteroids did not find an increase blood pressure at birth or at 6 weeks after birth ($n = 43$ newborns), nor in childhood or later among 14 and 26 year-old individuals ($n = 36$) [68,69]. However, regarding metabolic profile, the follow-up of a randomized controlled trial initially including 534 newborns found that antenatal corticosteroids may induce insulin resistance in adulthood at the age of 30 years [70].

Enzyme-inducing drugs

Enzyme-inducing drugs such as anticonvulsants (carbamazepine, oxcarbazepine, phenobarbital, phenytoin) or rifampin may result in fetal enzyme induction. For instance, this can lead to an increased catabolism of vitamin K, which is essential for the synthesis of certain coagulation factors. Finally, poor prenatal vitamin K blood level can be observed leading to vitamin K-deficiency related bleedings in newborns [71–73].

Immune disorders: asthma

Asthma, a chronic inflammatory airway disorder, affects approximately 10% of children worldwide [74]. Its pathophysiology involves immune and respiratory mechanisms, including bronchial hyperresponsiveness, smooth muscle spasm, and variable airflow obstruction [75].

Both genetic factors and environmental triggers, such as air pollution, tobacco smoke, aero-allergens, and viral infections, are believed to contribute to childhood asthma [76,77]. Several drugs commonly used during pregnancy have been studied for their potential associations with

childhood asthma [78]. Several hypotheses have been suggested, including differences in sex-specific lung maturation in utero, a shift in cytokine profiles towards a pro-allergic Th2 profile, or alterations in the intestinal microbiome [79–81]. However, the precise underlying mechanisms remain unknown. While some studies have shown significant associations, it is important to acknowledge that unmeasured confounding factors may still be present, and to date, causality has not been established.

Analgesics

Acetaminophen (paracetamol) is frequently used during pregnancy, for pain and fever relief, often in self-medication [1]. Some studies have suggested that prenatal acetaminophen exposure at any time during pregnancy is associated with a modest but significant increase (between 18 and 49%) in the risk of asthma in early childhood [82–87]. Confounding by indication has been highlighted, as maternal pain itself showed a positive association with asthma development even without acetaminophen use [82,88]. However, some other studies found no association between acetaminophen intake at any time during pregnancy and childhood asthma, especially when adjusting for various confounding factors, primarily respiratory infections [89–92]. Taken together, these findings suggest a potential relationship between prenatal acetaminophen exposure and an increased risk of childhood asthma, although causality is unlikely [87].

The association between prenatal exposure to aspirin and childhood asthma remains inconclusive, with one study reporting an association with high doses [93], while another showing no association [33]. Limited data are available for low-dose aspirin.

Regarding opioids, their use during pregnancy, according to a large cohort study, has been associated with an increased likelihood of childhood asthma [78].

Antibiotics

Antibiotics, mainly penicillins, are about the most prescribed drug during pregnancy, in up to 40% of pregnant women in certain countries, primarily for urinary or respiratory infections [94,95]. Numerous studies have investigated the association between prenatal antibiotics exposure and the development of childhood asthma [96–100]. While most studies support significant positive associations between antibiotic exposure during pregnancy and childhood asthma, the lack of information regarding the indication for antibiotic treatment is a major limitation, which could explain discrepancies in findings [98]. The number of antibiotic courses during pregnancy appears to be an important factor [101]. Stronger associations were observed for broad-spectrum penicillins, cephalosporins, macrolides, and sulfamethoxazole/trimethoprim [98,102].

Acid suppressant drugs

Acid suppressant drugs (ASD), such as proton pump inhibitors (PPI) and H2-receptor antagonists, are commonly used to treat gastroesophageal reflux disease, which may affect up to 80% of pregnancies [103]. These drugs may be

implicated in triggering allergic sensitization [104,105]. Some studies have reported a significant overall association with acid suppressant exposure [78,106–108]. However, a large nationwide cohort study, comprising 4,149,257 mother–child pairs, found no association between prenatal exposure to ASD and allergic diseases in offspring, but infant exposure to ASD was associated with a modest increase in asthma [109]. All these studies adjusted for various potential confounders, including sociodemographic factors, maternal history of allergic disease, and perinatal factors. Consequently, the observed associations could be attributed to either a ‘‘class effect’’ or underlying maternal conditions.

Antidepressants and anxiolytics

Anxiolytics and antidepressants are commonly prescribed to pregnant women, as these psychiatric disorders can affect approximately 10% of pregnant women [110]. In utero exposure to antidepressants, for example, has been associated with an increased risk of fetal growth restriction, a known risk factor for asthma development [111–113]. Two studies demonstrated an association between exposure to anxiolytics or antidepressants and the occurrence of childhood asthma, although the authors acknowledged the potential influence of confounding factors related to the severity of maternal depression [114,115].

Immune disorders: infections

Early childhood infections are a leading cause of morbidity and mortality worldwide [116,117]. They are responsible for about one in five childhood deaths with a predominance of respiratory tract infections and, on a broader level, bacterial infections [117–119]. Risk factors for serious infections in early childhood encompass several parameters, mainly related to in utero development, preterm birth or SGA, and genetics factors. Growing data suggest a role of prenatal and postnatal environmental exposures, including drug exposure, in the development of infections [120–122].

Anti-TNF α and other immunomodulatory agents

Immunosuppressant agents are chronically used in women with inflammatory disease such as rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and inflammatory bowel diseases. Different studies have investigated the potential risk of infection in offspring following exposure to anti-TNF- α during pregnancy, yielding varied findings. While certain studies [123,124] have reported an elevated risk of infection in the offspring, other studies [125,126] did not. For instance, a French population-based retrospective cohort study including 1,457 exposed pregnancies to anti-TNF α indicated an association with maternal infections (aOR: 1.31; 95% CI: 1.16–1.47) but not with infections in children up to one year of life (aOR: 0.89; 95% CI: 0.76–1.05) [125].

These infants seem to exhibit lower levels of regulatory T cells as well as abnormalities in the IL-12/IFN- γ pathway, contributing to their reduced immune response [127]. Nevertheless, newborns exposed in utero to anti-TNF α have circulating concentration of drugs during weeks,

even months in the case of infliximab that have a very long elimination half-life, after birth [128]. They should be considered immunocompromised during this period and should not receive live-attenuated vaccines [129].

Finally, when an anti-TNF α is required, the use of certolizumab, which does not have a complete monoclonal antibody structure and has a very limited placental transfer, should be preferred [130,131].

Conflicting results have also been reported regarding the association between other immunomodulatory agents, such as thiopurines, and the risk of infections [123,132–134]. This could be explained by changes in the neonatal immune system, characterized by the modulation of regulatory responses to prevent excessive inflammatory reactions and promote immune tolerance [127].

Antibiotics

Some research suggested that maternal exposure to antibiotics increases the risk of infections in childhood [135,136]. It may involve changes in the fetal microbiota as its colonization starts during the prenatal period. As such, any disruptions may influence early childhood susceptibility to infections [81,137–142]. Previously published studies reported that antibiotic exposure any time during pregnancy or intrapartum is associated with increased risk of bacterial or viral infections in childhood [135,136]. However, results slightly differed from one study to another, particularly regarding the site of infections. The overall impact of antibiotics taken during pregnancy on the occurrence of infections in infancy still need to be further explored.

Neurodevelopmental disorders

NDD encompass various conditions associated with cognitive or emotional development deficits, such as autism spectrum disorders (ASD), attention deficit disorders (ADHD), learning difficulties, developmental speech or language disorders, intellectual disabilities, behavioral disorders or developmental coordination disorders [143]. While the symptoms and behaviors of NDD often change or evolve as a child grows up, some disabilities are permanent and represent a heavy burden for the patient and his surroundings. Data on the prevalence of NDD in children are highly uncertain due to significant variations depending on diagnosis procedures, socio-cultural environment and ability of healthcare systems to detect these disorders [144]. For instance, in the USA, it is estimated that about 15% of children aged from 3 to 17 years have a NDD, with ADHD and learning disabilities being among the most prevalent [144]. While genetics play an important role in many NDD, they have complex and multiple contributors, rather than a single clear cause. These disorders likely result from a combination of genetic, biological, psychosocial and environmental risk factors. For instance, recognized or suspected factors include preterm birth, low birth weight, perinatal arterial stroke, certain infections, low socioeconomic status, maternal comorbidities or environmental exposure [145,146]. Recent research has focused on the role of prenatal drug exposure, mainly psychotropic agents.

Antiseizure medications

Prevalence of epilepsy among pregnant women is estimated between 0.3 and 0.4% [147]. Maintaining antiseizure medications during pregnancy is generally somewhat crucial in these patients. To date, the most studied ASM in pregnancy is valproate for which, besides being teratogenic, is recognized as a major inducer of NDD, including autism [148–150]. A French nationwide cohort study confirmed a four to five-fold increased risk of early NDD associated with exposure to valproate during pregnancy with a dose-dependent effect [151]. This risk would be particularly increased in case of exposure during the second and third trimesters of pregnancy. Recently, a large population-based cohort study from five Nordic countries, found an association between autism spectrum disorder (aHR: 2.8, 95% CI: 1.4–5.7) and intellectual disability (aHR: 3.5, 95% CI: 1.4–8.6) and in utero exposure to topiramate [152]. Similar findings were observed with topiramate-based dual therapies while no consistently increased risks were observed with other ASM (with lamotrigine, levetiracetam, carbamazepine, oxcarbazepine, gabapentin, pregabalin, clonazepam, or phenobarbital). A small interview-based study also supported these results with poor adaptive behavior in children prenatally exposed to topiramate [153]. The results of these two studies suggested a dose-effect relation, a strong pharmacological argument for causality. Regarding other antiseizure medications such as carbamazepine, lamotrigine and levetiracetam, available data seem reassuring to date [147,150,154].

Finally, valproate and topiramate are contraindicated in pregnant women or women of childbearing age, due to the difficulty to switch treatment after pregnancy knowledge.

Antidepressants

Despite the widespread use of antidepressants in pregnant women, the risks associated with in utero exposure to these drugs remain highly controversial. This is mainly because serotonin is involved in multiple developmental processes in the fetus, including functional brain development [29,155]. A review of the safety of SRI during pregnancy identified eight epidemiological studies assessing the association between ASD and maternal SRI use during pregnancy [30]. All studies, except one, found a significant association, showing an overall two- to four-fold increased risk of ASD associated with prenatal SRI exposure. Noteworthy, when focusing on sibling study design (in three studies), the adjusted effect estimate was non-significant (aRR: 0.96, 95% CI: 0.65–1.42) [156]. Similarly, when assessing the association of ASD in children with paternal exposure to antidepressant compared to unexposed women (in two studies), the effect estimate was significant (aRR: 1.29, 95% CI: 1.08–1.53). Hence, the authors warn that the exposed/unexposed comparisons are at high risk of residual confounding [156]. These discrepancies based on study design argue against a causal relationship between antidepressants and NDD and support the importance of genetic and environmental factors in the development of these disorders. Finally, the largest cohort study to date, which included 145,702 pregnancies with antidepressant exposure, and subgroup analyses based

on siblings, did not find an association with NDD in children after accounting for several confounders [157]. The authors underlined that considering the influence of confounding factors, antidepressant exposure during pregnancy could serve as an important indicator for the necessity of early screening and intervention for NDD. Finally, a literature review focusing on research from 2019 to 2022 suggested that although recent data show no increased risk of NDD in offspring, mixed evidence indicates increased risk of adverse cognitive outcomes and affective disorders [158]. Altogether, distinguishing between the role of the drug and the impact of the maternal condition itself is challenging. Indeed, association between maternal psychiatric conditions (when not treated by SRI) and the occurrence of NDD in children has been reported [159]. On the other hand, some authors found an absence of long-term effects of maternal perinatal depression on offspring's development and behavior [160]. Finally, further research with rigorous and innovative study design is needed to better assess the role of antidepressants and depression itself.

Acetaminophen

In 2015, the Food and Drug Administration (FDA) reviewed potential risks associated with pain medicine use during pregnancy, including acetaminophen, which is one of the most widely used drug, on prescription and over the counter [161]. This assessment was prompted by a study that found an association between maternal acetaminophen use during pregnancy and a higher risk for hyperkinetic disorders and ADHD-like behaviors in children [162]. Since then, numerous studies found an association between the use of acetaminophen during pregnancy and NDD, especially ADHD or behavioral disorders [163–167]. The hypothesis of an underlying mechanism related to oxidative stress and inflammation has been suggested [168]. However, these studies raised some methodological issues: (i) the authors do not account for hereditary aspects of neurodevelopment [169], (ii) in some studies, outcome is based on parent or teacher-filled questionnaires of which validity to assess NDD is not validated [170]. Overall, as recently mentioned in a statement from the European Network of Teratology Information Services (ENTIS), the causality cannot be inferred from these studies [171].

To date, robust clinical conclusions regarding a causal association between acetaminophen and NDD cannot be drawn. Meanwhile, as for other drugs, acetaminophen should be used during pregnancy only if needed, at the lowest effective dose, and for the shortest possible duration.

Other drugs

In the literature, other drugs have been studied regarding the risk of NDD after exposure during pregnancy, mostly psychoactive drugs. A large national cohort study, assessing the association between the use of antipsychotics during pregnancy and NDD in offspring found inconsistent results after adjustments, except for aripiprazole [172]. The authors suggested that the higher likelihood of NDD observed in children whose mothers took antipsychotics during the later stages of pregnancy can be attributed to maternal characteristics, rather than a direct causal relationship, with a possible

exception of aripiprazole which need replication. Their findings highlighted the importance of closely monitoring these women with mental illness.

Regarding benzodiazepines, a systematic review including 13 cohort studies found a higher risk of developing internalizing problems, impaired gross motor skills, lower academic achievements and increased ADHD-traits among children prenatally exposed [173]. Moreover, long-term development appeared to be negatively affected by prenatal exposure to benzodiazepines [173]. A recent cohort study found an increased risk of ADHD or ASD associated with benzodiazepine exposure during pregnancy when compared with unexposed [174]. However, no significant increase in such risks was found when compared with sibling controls. The impact of confounding factors (e.g., maternal genetic or environmental factors) has been considered, and as a result, the clinical relevance of these results remains uncertain.

Regarding opioids, studies suggested an increased risk of NDD in children born to opioid-dependent mothers who received opioids for extended periods and at high doses during pregnancy, but not in children born to mother without drug abuse [175,176].

Conclusion

Determining whether a drug is safe or not in pregnant women is a challenge of all times. For nearly all drugs, the teratogenic risk during human pregnancy is assessed as undetermined at the time of marketing approval [177]. Apart from the exception of highly teratogenic drugs such as the example of thalidomide, risk assessment for teratogenicity is a long process which took overall about thirty years [177]. For decades after drug approval, pregnant women are often prescribed drugs with uncertain safety for their future baby. This uncertainty poses challenges as it prevents both the women and their healthcare providers from making a precise benefits/risks assessment and an evidence-based therapeutic decision. For years, clinical data mostly originated from spontaneous reporting, case reports, pregnancy registries and teratogen information services. In the last decade, the advent of medico-administrative databases, health electronic records and large pharmacovigilance databases has facilitated the conduct of observational studies that can gather data from large cohorts of exposed pregnancies. These studies play a crucial role in characterizing the safety profiles of drugs and identifying rare ADRs, foremost adverse pregnancy outcomes. It is likely that these approaches will expedite the process of identifying risks for the fetus, notably by increasing the size of exposed cohorts. These risks encompass teratogenicity, in addition to other aspects of fetotoxicity addressed previously, as well as long-term effects on adolescents and adults considering the developmental hypothesis of health and disease (DOHaD) [178]. Future challenges will be several under-researched areas, including transgenerational effects or paternal exposure. Ultimately, addressing these gaps should lead to improved care for pregnant women and contribute to prevent health disasters like those witnessed in the past.

Disclosure of interest

The authors declare that they have no competing interest.

References

- [1] Lupattelli A, Spigset O, Twigg MJ, Zagorodnikova K, Mårdby AC, Moretti ME, et al. Medication use in pregnancy: a cross-sectional, multinational web-based study. *BMJ Open* 2014;4:e004365, <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2013-004365>.
- [2] Bérard A, Abbas-Chorfa F, Kassai B, Vial T, Nguyen KA, Sheehy O, et al. The French Pregnancy Cohort: medication use during pregnancy in the French population. *PLoS One* 2019;14:e0219095.
- [3] Lenz W. A short history of thalidomide embryopathy. *Teratology* 1988;38:203–15.
- [4] Rasmussen SA. Human teratogens update 2011: can we ensure safety during pregnancy? *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2012;94:123–8.
- [5] Vayssière C, Sentilhes L, Ego A, Bernard C, Cambourieu D, Flamant C, et al. Fetal growth restriction and intra-uterine growth restriction: guidelines for clinical practice from the French College of Gynaecologists and Obstetricians. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2015;193:10–8.
- [6] Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet* 2008;371:75–84.
- [7] Cardonick E, Iacobucci A. Use of chemotherapy during human pregnancy. *Lancet Oncol* 2004;5:283–91.
- [8] Maggen C, Wolters VERA, Van Calsteren K, Cardonick E, Laenen A, Heimovaara JH, et al. Impact of chemotherapy during pregnancy on fetal growth. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2022;35:10314–23.
- [9] Mills GS, Chadwick V, Tang C, Perram J, Anderson MA, Anazodo A, et al. Immunotherapy for life-threatening haematological malignancies in pregnancy: a systematic review of the literature and cross-sectional analysis of clinical trial eligibility. *Lancet Haematol* 2023;10:e458–67.
- [10] Duan L, Ng A, Chen W, Spencer HT, Lee MS. Beta-blocker subtypes and risk of low birth weight in newborns. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2018;20:1603–9.
- [11] Nakhai-Pour HR, Rey E, Bérard A. Antihypertensive medication use during pregnancy and the risk of major congenital malformations or small-for-gestational-age newborns. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol* 2010;89:147–54.
- [12] Bellos I, Pergialiotis V, Papapanagiotou A, Loutradis D, Daskalakis G. Comparative efficacy and safety of oral antihypertensive agents in pregnant women with chronic hypertension: a network metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2020;223:525–37.
- [13] Cauldwell M, Steer P, Sterrenburg M, Wallace S, Malin G, Ulivi G, et al. Birth weight in pregnancies complicated by maternal heart disease. *Heart* 2019;105:391–8.
- [14] Garovic VD, Dechend R, Easterling T, Karumanchi SA, McMurtry Baird S, Magee LA, et al. Hypertension in pregnancy: diagnosis, blood pressure goals, and pharmacotherapy: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension* 2022;79:e21–41.
- [15] Lacroix I, Hurault-Delarue C, Viard D, Revol B, Chaalet L, Damase-Michel C. Use of triptans during pregnancy? With caution! *Thérapie* 2021;76:577–8.
- [16] Spielmann K, Kayser A, Beck E, Meister R, Schaefer C. Pregnancy outcome after anti-migraine triptan use: a prospective observational cohort study. *Cephalalgia* 2018;38:1081–92.
- [17] Bérard A, Strom S, Zhao J-P, Kori S, Albrecht D. Dihydroergotamine and triptan use to treat migraine during pregnancy and the risk of adverse pregnancy outcomes. *Sci Rep* 2021;11:19302.
- [18] Marchenko A, Etwel F, Olutunfese O, Nickel C, Koren G, Nulman I. Pregnancy outcome following prenatal exposure to triptan medications: a meta-analysis. *Headache* 2015;55:490–501.
- [19] Le HL, Francke MI, Andrews LM, de Winter BCM, van Gelder T, Hesselink DA. Usage of tacrolimus and mycophenolic acid during conception, pregnancy, and lactation, and its implications for therapeutic drug monitoring: a systematic critical review. *Ther Drug Monit* 2020;42:518–31.
- [20] Grossman A, Messerli FH, Grossman E. Drug induced hypertension – An unappreciated cause of secondary hypertension. *Eur J Pharmacol* 2015;763:15–22.
- [21] Palmsten K, Bandoli G, Vazquez-Benitez G, Xi M, Johnson DL, Xu R, et al. Oral corticosteroid use during pregnancy and risk of preterm birth. *Rheumatology Oxford* 2020;59:1262–71.
- [22] Schatz M, Dombrowski MP, Wise R, Momirova V, Landon M, Mabie W, et al. The relationship of asthma medication use to perinatal outcomes. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:1040–5.
- [23] Mettler C, Beeke N, Collier M, Guern VL, Terrier B, Chouchana L. Patterns of immunosuppressive drug use during pregnancy in women with systemic vasculitis: a nationwide population-based cohort study. *Eur J Intern Med* 2023;109:33–41.
- [24] Søgaard M, Skjøth F, Nielsen PB, Beyer-Westendorf J, Larsen TB. First Trimester anticoagulant exposure and adverse pregnancy outcomes in women with preconception venous thromboembolism: a nationwide cohort study. *Am J Med* 2022;135:493–502 [e5].
- [25] Schaefer C, Hannemann D, Meister R, Eléfant E, Paulus W, Vial T, et al. Vitamin K antagonists and pregnancy outcome: a multi-centre prospective study. *Thromb Haemost* 2006;95:949–57.
- [26] Kalaitzopoulos DR, Panagopoulos A, Samant S, Ghalib N, Kadillari J, Daniilidis A, et al. Management of venous thromboembolism in pregnancy. *Thromb Res* 2022;211:106–13.
- [27] Beyer-Westendorf J, Tittl L, Bistervels I, Middeldorp S, Schaefer C, Paulus W, et al. Safety of direct oral anticoagulant exposure during pregnancy: a retrospective cohort study. *Lancet Haematol* 2020;7:e884–91.
- [28] Gavin NI, Gaynes BN, Lohr KN, Meltzer-Brody S, Gartlehner G, Swinson T. Perinatal depression: a systematic review of prevalence and incidence. *Obstet Gynecol* 2005;106:1071–83.
- [29] Millard SJ, Weston-Green K, Newell KA. The effects of maternal antidepressant use on offspring behaviour and brain development: Implications for risk of neurodevelopmental disorders. *Neurosci Biobehav Rev* 2017;80:743–65.
- [30] Alwan S, Friedman JM, Chambers C. Safety of selective serotonin reuptake inhibitors in pregnancy: a review of current evidence. *CNS Drugs* 2016;30:499–515.
- [31] Chen LF, Lin CE, Chung CH, Lai CH, Chien WC. Association between the use of antidepressants and the risk of preterm birth among pregnant women with depression: a retrospective cohort study in Taiwan. *J Invest Med* 2021;69:999–1007.
- [32] Cantarutti A, Merlino L, Monzani E, Giaquinto C, Corrao G. Is the risk of preterm birth and low birth weight affected by the use of antidepressant agents during pregnancy? A population-based investigation. *PLoS One* 2016;11:e0168115.
- [33] Chang Q, Ma XY, Xu XR, Su H, Wu QJ, Zhao YH. Antidepressant use in depressed women during pregnancy and the risk of preterm birth: a systematic review and meta-analysis of 23 cohort studies. *Front Pharmacol* 2020;11:659.
- [34] Yonkers KA, Gilstad-Hayden K, Forray A, Lipkind HS. Association of panic disorder, generalized anxiety disorder, and benzodiazepine treatment during pregnancy with risk of adverse birth outcomes. *JAMA Psychiatry* 2017;74:1145–52.
- [35] El Marroun H, White T, Verhulst FC, Tiemeier H. Maternal use of antidepressant or anxiolytic medication during pregnancy

- and childhood neurodevelopmental outcomes: a systematic review. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2014;23:973–92.
- [36] Staneva A, Bogossian F, Pritchard M, Wittkowski A. The effects of maternal depression, anxiety, and perceived stress during pregnancy on preterm birth: a systematic review. *Women Birth* 2015;28:179–93.
- [37] Eke AC, Saccone G, Berghella V. Selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) use during pregnancy and risk of preterm birth: a systematic review and meta-analysis. *BJOG* 2016;123:1900–7.
- [38] Calderon-Margalit R, Qiu C, Ornoy A, Siscovick DS, Williams MA. Risk of preterm delivery and other adverse perinatal outcomes in relation to maternal use of psychotropic medications during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2009;201:579 [e1–8].
- [39] Yonkers KA, Wisner KL, Stewart DE, Oberlander TF, Dell DL, Stotland N, et al. The management of depression during pregnancy: a report from the American Psychiatric Association and the American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2009;114:703–13.
- [40] Molenaar NM, Kamperman AM, Boyce P, Bergink V. Guidelines on treatment of perinatal depression with antidepressants: an international review. *Aust N Z J Psychiatry* 2018;52:320–7.
- [41] Treatment and management of mental health conditions during pregnancy and postpartum: ACOG Clinical Practice Guideline No. 5. *Obstet Gynecol* 2023;141:1262–88 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37486661>.
- [42] Huitfeldt A, Sundbakk LM, Skurtveit S, Handal M, Nordeng H. Associations of maternal use of benzodiazepines or benzodiazepine-like hypnotics during pregnancy with immediate pregnancy outcomes in Norway. *JAMA Netw Open* 2020;3:e205860.
- [43] Convertino I, Sansone AC, Marino A, Galiulo MT, Mantarro S, Antonoli L, et al. Neonatal adaptation issues after maternal exposure to prescription drugs: withdrawal syndromes and residual pharmacological effects. *Drug Saf* 2016;39:903–24.
- [44] Kirshon B, Moise KJ, Mari G, Willis R. Long-term indomethacin therapy decreases fetal urine output and results in oligohydramnios. *Am J Perinatol* 1991;8:86–8.
- [45] van der Heijden BJ, Carlus C, Narcy F, Bavoux F, Delezoide AL, Gubler MC. Persistent anuria, neonatal death, and renal microcystic lesions after prenatal exposure to indomethacin. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:617–23.
- [46] Menahem S. Administration of prostaglandin inhibitors to the mother; the potential risk to the fetus and neonate with duct-dependent circulation. *Reprod Fertil Dev* 1991;3:489–94.
- [47] Koren G, Florescu A, Costei AM, Boskovic R, Moretti ME. Non-steroidal antiinflammatory drugs during third trimester and the risk of premature closure of the ductus arteriosus: a meta-analysis. *Ann Pharmacother* 2006;40:824–9.
- [48] Vermillion ST, Scardo JA, Lashus AG, Wiles HB. The effect of indomethacin tocolysis on fetal ductus arteriosus constriction with advancing gestational age. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177:256–9 [discussion 259–261].
- [49] Dathe K, Frank J, Padberg S, Hultzsich S, Beck E, Schaefer C. Fetal adverse effects following NSAID or metamizole exposure in the 2nd and 3rd trimester: an evaluation of the German Embryotox cohort. *BMC Pregnancy Childbirth* 2022;22:666.
- [50] Lopes LM, Carrilho MC, Francisco RPV, Lopes MAB, Krebs VLJ, Zugaib M. Fetal ductus arteriosus constriction and closure: analysis of the causes and perinatal outcome related to 45 consecutive cases. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2016;29:638–45.
- [51] Quantin C, Yamdjieu Ngadeu C, Cottenet J, Escolano S, Bechraoui-Quantin S, Rozenberg P, et al. Early exposure of pregnant women to non-steroidal anti-inflammatory drugs delivered outside hospitals and preterm birth risk: nationwide cohort study. *BJOG* 2021;128:1575–84.
- [52] MHRA. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): potential risks following prolonged use after 20 weeks of pregnancy. GOV.UK 2022 [Accessed 9 November 2023] <https://www.gov.uk/drug-safety-update/non-steroidal-anti-inflammatory-drugs-nsaids-potential-risks-following-prolonged-use-after-20-weeks-of-pregnancy>.
- [53] Weber-Schoendorfer C, Kayser A, Tissen-Diabaté T, Winterfeld U, Eleftheriou G, Te Winkel B, et al. Fetotoxic risk of AT1 blockers exceeds that of angiotensin-converting enzyme inhibitors: an observational study. *J Hypertens* 2020;38:133–41.
- [54] Bullo M, Tschumi S, Bucher BS, Bianchetti MG, Simonetti GD. Pregnancy outcome following exposure to angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor antagonists: a systematic review. *Hypertension* 2012;60:444–50.
- [55] McQueen K, Murphy-Oikonen J. Neonatal abstinence syndrome. *N Engl J Med* 2016;375:2468–79.
- [56] Kocherlakota P. Neonatal abstinence syndrome. *Pediatrics* 2014;134:e547–61.
- [57] Swortfiguer D, Cissoko H, Giraudeau B, Jonville-Béra AP, Bensouda L, Autret-Leca E. Neonatal consequences of benzodiazepines used during the last month of pregnancy. *Arch Pediatr* 2005;12:1327–31.
- [58] Cissoko H, Swortfiguer D, Giraudeau B, Jonville-Béra A-P, Autret-Leca E. Exposition aux antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (RS) en fin de grossesse : retentissement néonatal. *Arch Pediatr* 2005;12:1081–4.
- [59] Ferreira E, Carceller AM, Agogue C, Martin BZ, St-André M, Francoeur D, et al. Effects of selective serotonin reuptake inhibitors and venlafaxine during pregnancy in term and preterm neonates. *Pediatrics* 2007;119:52–9.
- [60] Oberlander TF, Misri S, Fitzgerald CE, Kostaras X, Rurak D, Riggs W. Pharmacologic factors associated with transient neonatal symptoms following prenatal psychotropic medication exposure. *J Clin Psychiatry* 2004;65:230–7.
- [61] Nordeng H, Spigset O. Use of antipsychotics during pregnancy and lactation. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2003;123:2033–5.
- [62] Viguera AC, McElheny SA, Caplin PS, Kobylski LA, Rossa ET, Young AV, et al. Risk of poor neonatal adaptation syndrome among infants exposed to second-generation atypical antipsychotics compared to antidepressants: results from the national pregnancy registry for psychiatric medications. *J Clin Psychiatry* 2023;84 [22m14492].
- [63] O’Sullivan DL, Byatt N, Dossett EC. Long-acting injectable antipsychotic medications in pregnancy: a review. *J Acad Consult-Liaison Psychiatry* 2022;63:53–60.
- [64] Stover MW, Davis JM. Opioids in pregnancy and neonatal abstinence syndrome. *Semin Perinatol* 2015;39:561–5.
- [65] Jones HE, Kraft WK. Analgesia, opioids, and other drug use during pregnancy and neonatal abstinence syndrome. *Clin Perinatol* 2019;46:349–66.
- [66] Cissoko H, Jonville-Béra AP, Swortfiguer D, Giraudeau B, Autret-Leca E. Neonatal outcome after exposure to beta adrenergic blockers late in pregnancy. *Arch Pediatr* 2005;12:543–7.
- [67] Crowther CA, Middleton PF, Voysey M, Askie L, Zhang S, Martlow TK, et al. Effects of repeat prenatal corticosteroids given to women at risk of preterm birth: an individual participant data meta-analysis. *PLoS Med* 2019;16:e1002771.
- [68] Crowther CA, Haslam RR, Hiller JE, Doyle LW, Robinson JS, Australasian Collaborative Trial of Repeat Doses of Steroids (ACTORDS) Study Group. Neonatal respiratory distress syndrome after repeat exposure to antenatal corticosteroids: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367:1913–9.
- [69] Norberg H, Stålnacke J, Nordenström A, Norman M. Repeat antenatal steroid exposure and later blood pressure, arterial stiffness, and metabolic profile. *J Pediatr* 2013;163:711–6.

- [70] Dalziel SR, Walker NK, Parag V, Mantell C, Rea HH, Rodgers A, et al. Cardiovascular risk factors after antenatal exposure to betamethasone: 30-year follow-up of a randomised controlled trial. *Lancet* 2005;365:1856–62.
- [71] Keith DA, Gallop PM. Phenytoin, hemorrhage, skeletal defects and vitamin K in the newborn. *Med Hypotheses* 1979;5:1347–51.
- [72] Kohler HG. Haemorrhage in the newborn of epileptic mothers. *Lancet* 1966;1:267.
- [73] Cornelissen M, Steegers-Theunissen R, Kollée L, Eskes T, Vogels-Mentink G, Motohara K, et al. Increased incidence of neonatal vitamin K deficiency resulting from maternal anti-convulsant therapy. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:923–8.
- [74] Mallol J, Crane J, von Mutius E, Odhiambo J, Keil U, Stewart A. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Three: a global synthesis. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2013;41:73–85.
- [75] Global Initiative for Asthma. GINA report. 2020. https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/06/GINA-2020-report_20.06.04-1-wms.pdf. [Accessed 9 November 2023 (211 pp)].
- [76] Pedersen SE, Hurd SS, Lemanske RF, Becker A, Zar HJ, Sly PD, et al. Global strategy for the diagnosis and management of asthma in children 5 years and younger. *Pediatr Pulmonol* 2011;46:1–17.
- [77] Asher I, Pearce N. Global burden of asthma among children. *Int J Tuberc Lung Dis* 2014;18:1269–78.
- [78] Källén B, Finnström O, Nygren K-G, Otterblad Olausson P. Maternal drug use during pregnancy and asthma risk among children. *Pediatr Allergy Immunol* 2013;24:28–32.
- [79] Just J, Bourgoin-Heck M, Amat F. Clinical phenotypes in asthma during childhood. *Clin Exp Allergy* 2017;47:848–55.
- [80] Pignataro FS, Bonini M, Forgione A, Melandri S, Usmani OS. Asthma and gender: the female lung. *Pharmacol Res* 2017;119:384–90.
- [81] Collado MC, Rautava S, Aakko J, Isolauri E, Salminen S. Human gut colonisation may be initiated in utero by distinct microbial communities in the placenta and amniotic fluid. *Sci Rep* 2016;6:23129.
- [82] Magnus MC, Karlstad Ø, Häberg SE, Nafstad P, Davey Smith G, Nystad W. Prenatal and infant paracetamol exposure and development of asthma: the Norwegian Mother and Child Cohort Study. *Int J Epidemiol* 2016;45:512–22.
- [83] Andersen AB, Pedersen L, Mehnert, Ehrenstein V, Erichsen R. Use of prescription paracetamol during pregnancy and risk of asthma in children: a population-based Danish cohort study. *Clin Epidemiol* 2012;4:33–40.
- [84] Shaheen SO, Newson RB, Smith GD, Henderson AJ. Prenatal paracetamol exposure and asthma: further evidence against confounding. *Int J Epidemiol* 2010;39:790–4.
- [85] Rebordosa C, Kogevinas M, Sorensen HT, Olsen J. Prenatal exposure to paracetamol and risk of wheezing and asthma in children: a birth cohort study. *Int J Epidemiol* 2008;37:583–90.
- [86] Liew Z, Yuan Y, Meng Q, von Ehrenstein OS, Cui X, Flores MES, et al. Prenatal exposure to acetaminophen and childhood asthmatic symptoms in a population-based cohort in Los Angeles, California. *Int J Environ Res Public Health* 2021;18:10107.
- [87] Shaheen SO, Lundholm C, Brew BK, Almqvist C. Prescribed analgesics in pregnancy and risk of childhood asthma. *Eur Respir J* 2019;53:1801090.
- [88] Sordillo JE, Scirica CV, Rifas-Shiman SL, Gillman MW, Bunyavanich S, Camargo CA, et al. Prenatal and infant exposure to acetaminophen and ibuprofen and the risk for wheeze and asthma in children. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:441–8.
- [89] Migliore E, Zugna D, Galassi C, Merletti F, Gagliardi L, Rasero L, et al. Prenatal paracetamol exposure and wheezing in childhood: causation or confounding? *PLoS One* 2015;10:e0135775.
- [90] Bakkeheim E, Mowinckel P, Carlsen KH, Håland G, Carlsen KCL. Paracetamol in early infancy: the risk of childhood allergy and asthma: paracetamol and allergic disease in childhood. *Acta Paediatr* 2011;100:90–6.
- [91] Kang EM, Lundsberg LS, Illuzzi JL, Bracken MB. Prenatal exposure to acetaminophen and asthma in children. *Obstet Gynecol* 2009;114:1295–306.
- [92] Shaheen SO, Newson RB, Henderson AJ, Headley JE, Stratton FD, Jones RW, et al. Prenatal paracetamol exposure and risk of asthma and elevated immunoglobulin E in childhood. *Clin Exp Allergy* 2005;35:18–25.
- [93] Chu S, Huang L, Bao Y, Bao J, Yu H, Zhang J. In utero exposure to aspirin and risk of asthma in childhood. *Epidemiology* 2016;27:726–31.
- [94] Engeland A, Bjørge T, Klungsoyr K, Hjellvik V, Skurtveit S, Furu K. Trends in prescription drug use during pregnancy and postpartum in Norway, 2005 to 2015. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2018;27:995–1004.
- [95] Tubiana S, Sibiude J, Herlemont P, Drouin J, Picone O, Duval X, et al. Trends in anti-infective use during pregnancy in France between 2010 and 2019: a nationwide population-based study. *Br J Clin Pharmacol* 2023;89:1629–39.
- [96] Stokholm J, Sevelsted A, Bønnelykke K, Bisgaard H. Maternal propensity for infections and risk of childhood asthma: a registry-based cohort study. *Lancet Respir Med* 2014;2:631–7.
- [97] Ortvist AK, Lundholm C, Kieler H, Ludvigsson JF, Fall T, Ye W, et al. Antibiotics in fetal and early life and subsequent childhood asthma: nationwide population based study with sibling analysis. *BMJ* 2014;349:g6979.
- [98] Loewen K, Monchka B, Mahmud SM, 't Jong G, Azad MB. Prenatal antibiotic exposure and childhood asthma: a population-based study. *Eur Respir J* 2018;52:1702070.
- [99] Momen NC, Liu X. Maternal antibiotic use during pregnancy and asthma in children: population-based cohort study and sibling design. *Eur Respir J* 2021;57:2000937.
- [100] Uldbjerg CS, Miller JE, Burgner D, Bech BH. Antibiotic exposure during pregnancy and childhood asthma: a national birth cohort study investigating timing of exposure and mode of delivery. *Arch Child* 2021;106:888–94.
- [101] McKeever TM, Lewis SA, Smith C, Hubbard R. The importance of prenatal exposures on the development of allergic disease: a birth cohort study using the West Midlands general practice database. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:827–32.
- [102] Metsälä J, Lundqvist A, Virta LJ, Kaila M, Gissler M, Virtanen SM. Prenatal and post-natal exposure to antibiotics and risk of asthma in childhood. *Clin Exp Allergy* 2015;45:137–45.
- [103] Fill Malferteiner S, Malferteiner MV, Kropf S, Costa SD, Malferteiner P. A prospective longitudinal cohort study: evolution of GERD symptoms during the course of pregnancy. *BMC Gastroenterol* 2012;12:131.
- [104] Robinson LB, Camargo CA. Acid suppressant medications and the risk of allergic diseases. *Expert Rev Clin Immunol* 2018;14:771–80.
- [105] Pali-Schöll I, Jensen-Jarolim E. Antacid medication as a risk factor for food allergy. *Allergy* 2011;66:469–77.
- [106] Cea Soriano L, Hernández-Díaz S, Johansson S, Nagy P, García-Rodríguez LA. Exposure to acid-suppressing drugs during pregnancy and the risk of asthma in childhood: an observational cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;43:427–37.
- [107] 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;35:1190–8.
- [108] 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* 2014;44:261–9.
- [109] Noh Y, Jeong HE, Choi A, Choi E-Y, Pasternak B, Nordeng H, et al. Prenatal and infant exposure to acid-suppressive medications and risk of allergic diseases in children. *JAMA Pediatr* 2023;177:267.
- [110] Evans J, Heron J, Francomb H, Oke S, Golding J. Cohort study of depressed mood during pregnancy and after childbirth. *BMJ* 2001;323:257–60.
- [111] Jensen HM, Grøn R, Lidgaard Ø, Pedersen LH, Andersen PK, Kessing LV. The effects of maternal depression and use of antidepressants during pregnancy on risk of a child small for gestational age. *Psychopharmacology (Berl)* 2013;228:199–205.
- [112] Källén B, Finnström O, Nygren KG, Otterblad Olausson P. Association between preterm birth and intrauterine growth retardation and child asthma. *Eur Respir J* 2013;41:671–6.
- [113] Liu X, Olsen J, Agerbo E, Yuan W, Cnattingius S, Gissler M, et al. Birth weight, gestational age, fetal growth and childhood asthma hospitalization. *Clin Immunol* 2014;10:13–23.
- [114] Brew BK, Lundholm C, Viktorin A, Lichtenstein P, Larsson H, Almqvist C. Longitudinal depression or anxiety in mothers and offspring asthma: a Swedish population-based study. *Int J Epidemiol* 2018;47:166–74.
- [115] Liu X, Olsen J, Pedersen LH, Agerbo E, Yuan W, Li J. Antidepressant use during pregnancy and asthma in the offspring. *Pediatrics* 2015;135:e911–7.
- [116] Sinha A, Yokoe D, Platt R. Epidemiology of neonatal infections: experience during and after hospitalization. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:244–51.
- [117] Ferreras-Antolín L, Oligbu G, Okike IO, Ladhani S. Infection is associated with one in five childhood deaths in England and Wales: analysis of national death registrations data, 2013–15. *Arch Dis Child* 2020;105:857–63.
- [118] Troeger C, Blacker B, Khalil IA, Rao PC, Cao J, Zimsen SRM, et al. Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of lower respiratory infections in 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Infect Dis* 2018;18:1191–210.
- [119] Tregoning JS, Schwarze J. Respiratory viral infections in infants: causes, clinical symptoms, virology, and immunology. *Clin Microbiol Rev* 2010;23:74–98.
- [120] Tsao NW, Sayre EC, Hanley G, Sadatsafavi M, Lynd LD, Marra CA, et al. Risk of preterm delivery and small-for-gestational-age births in women with autoimmune disease using biologics before or during pregnancy: a population-based cohort study. *Ann Rheum Dis* 2018;77:869–74.
- [121] Bush NR, Savitz J, Coccia M, Jones-Mason K, Adler N, Boyce WT, et al. Maternal stress during pregnancy predicts infant infectious and noninfectious illness. *J Pediatr* 2021;228:117–25 [e2].
- [122] Miller JE, Goldacre R, Moore HC, Zeltzer J, Knight M, Morris C, et al. Mode of birth and risk of infection-related hospitalisation in childhood: a population cohort study of 7.17 million births from 4 high-income countries. *PLoS Med* 2020;17:e1003429.
- [123] Nørgård BM, Nielsen J, Friedman S. In utero exposure to thiopurines/anti-TNF agents and long-term health outcomes during childhood and adolescence in Denmark. *Aliment Pharmacol Ther* 2020;52:829–42.
- [124] Bröms G, Kieler H, Ekbohm A, Gissler M, Hellgren K, Leinonen MK, et al. Paediatric infections in the first 3 years of life after maternal anti-TNF treatment during pregnancy. *Aliment Pharmacol Ther* 2020;52:843–54.
- [125] Luu M, Benzenine E, Doret M, Michiels C, Barkun A, Degand T, et al. Continuous anti-TNF α use throughout pregnancy: possible complications for the mother but not for the fetus. A retrospective cohort on the French National Health Insurance Database (EVASION). *Am J Gastroenterol* 2018;113:1669–77.
- [126] Vinet É, De Moura C, Pineau CA, Abrahamowicz M, Curtis JR, Bernatsky S. Serious infections in rheumatoid arthritis offspring exposed to tumor necrosis factor inhibitors: a cohort study. *Arthritis Rheumatol* 2018;70:1565–71.
- [127] Luo Y, Acevedo D, Baños N, Pluma A, Castellanos-Moreira R, Moreno E, et al. Expected impact of immunomodulatory agents during pregnancy: a newborn's perspective. *Pediatr Allergy Immunol* 2023;34:e13911. PMID: 36825745.
- [128] Julsgaard M, Christensen LA, Gibson PR, Geary RB, Fallingborg J, Hvas CL, et al. Concentrations of adalimumab and infliximab in mothers and newborns, and effects on infection. *Gastroenterology* 2016;151:110–9.
- [129] Cheent K, Nolan J, Shariq S, Kiho L, Pal A, Arnold J. Case report: fatal case of disseminated BCG infection in an infant born to a mother taking infliximab for Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 2010;4:603–5.
- [130] Mariette X, Förger F, Abraham B, Flynn AD, Moltó A, Flipo R-M, et al. Lack of placental transfer of certolizumab pegol during pregnancy: results from CRIB, a prospective, postmarketing, pharmacokinetic study. *Ann Rheum Dis* 2018;77:228–33.
- [131] Skorpén CG, Hoeltzenbein M, Tincani A, Fischer-Betz R, Elefant E, Chambers C, et al. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. *Ann Rheum Dis* 2016;75:795–810.
- [132] Meyer A, Taine M, Drouin J, Weill A, Carbonnel F, Dray-Spira R. Serious infections in children born to mothers with inflammatory bowel disease with in utero exposure to thiopurines and anti-tumor necrosis factor. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2022;20:1269–81 [e9].
- [133] Tsao NW, Lynd LD, Sayre EC, Sadatsafavi M, Hanley G, De Vera MA. Use of biologics during pregnancy and risk of serious infections in the mother and baby: a Canadian population-based cohort study. *BMJ Open* 2019;9:e023714.
- [134] Palosse-Cantaloube L, Hurault-Delarue C, Beau AB, Montastruc JL, 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;113:557–62.
- [135] Nakitanda AO, Kieler H, Odsbu I, Rhedin S, Almqvist C, Pasternak B, et al. In-utero antibiotic exposure and subsequent infections in infancy: a register-based cohort study with sibling analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2023;5:100860.
- [136] Miller JE, Wu C, Pedersen LH, de Klerk N, Olsen J, Burgner DP. Maternal antibiotic exposure during pregnancy and hospitalization with infection in offspring: a population-based cohort study. *Int J Epidemiol* 2018;47:561–71.
- [137] Zhou P, Zhou Y, Liu B, Jin Z, Zhuang X, Dai W, et al. Perinatal antibiotic exposure affects the transmission between maternal and neonatal microbiota and is associated with early-onset sepsis. *mSphere* 2020;5 [e00984-19].
- [138] Jess T, Morgen CS, Harpsøe MC, Sørensen TIA, Ajslev TA, Antvorskov JC, et al. Antibiotic use during pregnancy and childhood overweight: a population-based nationwide cohort study. *Sci Rep* 2019;9:11528.
- [139] Korpela K, Dikareva E, Hanski E, Kolho KL, de Vos WM, Salonen A. Cohort profile: Finnish Health and Early Life Microbiota (HELMI) longitudinal birth cohort. *BMJ Open* 2019;9:e028500.
- [140] Stearns JC, Simioni J, Gunn E, McDonald H, Holloway AC, Thabane L, et al. Intrapartum antibiotics for GBS prophylaxis alter colonization patterns in the early infant gut microbiome of low risk infants. *Sci Rep* 2017;7:16527.
- [141] Gonzalez-Perez G, Hicks AL, Tekieli TM, Radens CM, Williams BL, Lamoué-Smith ESN. Maternal antibiotic treatment impacts development of the neonatal intestinal microbiome and antiviral immunity. *J Immunol* 2016;196:3768–79.

- [142] Rutayisire E, Huang K, Liu Y, Tao F. The mode of delivery affects the diversity and colonization pattern of the gut microbiota during the first year of infants' life: a systematic review. *BMC Gastroenterol* 2016;16:86.
- [143] Straub L, Bateman BT, Hernandez-Diaz S, York C, Zhu Y, Suarez EA, et al. Validity of claims-based algorithms to identify neurodevelopmental disorders in children. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2021;30:1635–42.
- [144] Francés L, Quintero J, Fernández A, Ruiz A, Caules J, Fillon G, et al. Current state of knowledge on the prevalence of neurodevelopmental disorders in childhood according to the DSM-5: a systematic review in accordance with the PRISMA criteria. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health* 2022;16:27.
- [145] Aarnoudse-Moens CSH, Weisglas-Kuperus N, van Goudoever JB, Oosterlaan J. Meta-analysis of neurobehavioral outcomes in very preterm and/or very low birth weight children. *Pediatrics* 2009;124:717–28.
- [146] Banerjee TD, Middleton F, Faraone SV. Environmental risk factors for attention-deficit hyperactivity disorder. *Acta Paediatr* 2007;96:1269–74.
- [147] Marxer CA, Rüegg S, Rauch MS, Panchaud A, Meier CR, Spoendlin J. A review of the evidence on the risk of congenital malformations and neurodevelopmental disorders in association with antiepileptic medications during pregnancy. *Expert Opin Drug Saf* 2021;20:1487–99.
- [148] Fujimura K, Mitsuhashi T, Takahashi T. Adverse effects of prenatal and early postnatal exposure to antiepileptic drugs: validation from clinical and basic researches. *Brain Dev* 2017;39:635–43.
- [149] Blotière PO, Miranda S, Weill A, Mikaeloff Y, Peyre H, Ramus F, 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:e034829.
- [150] Bromley R, Weston J, Adab N, Greenhalgh J, Sanniti A, McKay AJ, et al. Treatment for epilepsy in pregnancy: neurodevelopmental outcomes in the child. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;2014:CD010236.
- [151] Coste J, Blotière PO, Miranda S, Mikaeloff Y, Peyre H, Ramus F, et al. Risk of early neurodevelopmental disorders associated with in utero exposure to valproate and other antiepileptic drugs: a nationwide cohort study in France. *Sci Rep* 2020;10:17362.
- [152] Bjørk MH, Zoega H, Leinonen MK, Cohen JM, Dreier JW, Furu K, et al. Association of prenatal exposure to antiepileptic medication with risk of autism and intellectual disability. *JAMA Neurol* 2022;79:672–81.
- [153] Knight R, Craig J, Irwin B, Wittkowski A, Bromley RL. Adaptive behaviour in children exposed to topiramate in the womb: an observational cohort study. *Seizure* 2023;105:56–64.
- [154] Cohen-Israel M, Berger I, Martonovich EY, Klingler G, Stahl B, Linder N. Short- and long-term complications of in utero exposure to lamotrigine. *Br J Clin Pharmacol* 2018;84:189–94.
- [155] Bérard A, Levin M, Sadler T, Healy D. Selective serotonin reuptake inhibitor use during pregnancy and major malformations: the importance of serotonin for embryonic development and the effect of serotonin inhibition on the occurrence of malformations. *Bioelectricity* 2019;1:18–29.
- [156] Morales DR, Slattery J, Evans S, Kurz X. Antidepressant use during pregnancy and risk of autism spectrum disorder and attention deficit hyperactivity disorder: systematic review of observational studies and methodological considerations. *BMC Med* 2018;16:6.
- [157] Suarez EA, Bateman BT, Hernández-Díaz S, Straub L, Wisner KL, Gray KJ, et al. Association of antidepressant use during pregnancy with risk of neurodevelopmental disorders in children. *JAMA Intern Med* 2022;182:1149–60.
- [158] Lebin LG, Novick AM. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) in pregnancy: an updated review on risks to mother, fetus, and child. *Curr Psychiatry Rep* 2022;24:687–95.
- [159] Ames JL, Ladd-Acosta C, Fallin MD, Qian Y, Schieve LA, DiGiuseppi C, et al. Maternal psychiatric conditions, treatment with selective serotonin reuptake inhibitors, and neurodevelopmental disorders. *Biol Psychiatry* 2021;90:253–62.
- [160] Siracusano M, Riccioni A, Gialloreti LE, Carloni E, Baratta A, Ferrara M, et al. Maternal perinatal depression and risk of neurodevelopmental disorders in offspring: preliminary results from the SOS MOOD Project. *Children (Basel)* 2021;8:1150.
- [161] Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: FDA has reviewed possible risks of pain medicine use during pregnancy. 2015. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-fda-has-reviewed-possible-risks-pain-medicine-use-during-pregnancy>. [Accessed 9 November 2023].
- [162] Liew Z, Ritz B, Rebordosa C, Lee PC, Olsen J. Acetaminophen use during pregnancy, behavioral problems, and hyperkinetic disorders. *JAMA Pediatr* 2014;168:313–20.
- [163] Brandlistuen RE, Ystrom E, Nulman I, Koren G, Nordeng H. Prenatal paracetamol exposure and child neurodevelopment: a sibling-controlled cohort study. *Int J Epidemiol* 2013;42:1702–13.
- [164] Liew Z, Kioumourtoglou M-A, Roberts AL, O'Reilly ÉJ, Ascherio A, Weisskopf MG. Use of negative control exposure analysis to evaluate confounding: an example of acetaminophen exposure and attention-deficit/hyperactivity disorder in nurses' health study II. *Am J Epidemiol* 2019;188:768–75.
- [165] Chen MH, Pan TL, Wang PW, Hsu JW, Huang KL, Su TP, et al. Prenatal exposure to acetaminophen and the risk of attention-deficit/hyperactivity disorder: a nationwide study in Taiwan. *J Clin Psychiatry* 2019;80 [18m12612].
- [166] Ystrom E, Gustavson K, Brandlistuen RE, Knudsen GP, Magnus P, Susser E, et al. Prenatal exposure to acetaminophen and risk of ADHD. *Pediatrics* 2017;140:e20163840.
- [167] Ji Y, Riley AW, Lee LC, Hong X, Wang G, Tsai HJ, et al. Maternal biomarkers of acetaminophen use and offspring attention deficit hyperactivity disorder. *Brain Sci* 2018;8:127.
- [168] Becker KG, Schultz ST. Similarities in features of autism and asthma and a possible link to acetaminophen use. *Med Hypotheses* 2010;74:7–11.
- [169] 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* 2020;34:309–17.
- [170] Damkier P, Pottegård A, dePont Christensen R, Hallas J. Annotations and reflections: pregnancy and paracetamol: methodological considerations on the study of associations between in utero exposure to drugs and childhood neurodevelopment. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2015;116:2–5.
- [171] Damkier P, Cleary B, Weber-Schoendorfer C, Shechtman S, Cassina M, Panchaud A, et al. Handle with care — interpretation, synthesis and dissemination of data on paracetamol in pregnancy. *Nat Rev Endocrinol* 2022;18:191.
- [172] Straub L, Hernández-Díaz S, Bateman BT, Wisner KL, Gray KJ, Pennell PB, et al. Association of antipsychotic drug exposure in pregnancy with risk of neurodevelopmental disorders: a national birth cohort study. *JAMA Intern Med* 2022;182:522–33.
- [173] Jensen AG, Knudsen SS, Bech BH. Prenatal exposure to benzodiazepines and the development of the offspring — a systematic review. *Neurotoxicol Teratol* 2022;91:107078.
- [174] Chen VCH, Wu SJ, Lin CF, Lu ML, Chen YL, Stewart R. Association of prenatal exposure to benzodiazepines with

- development of autism spectrum and attention-deficit/hyperactivity disorders. *JAMA Netw Open* 2022;5:e2243282.
- [175] Wen X, Lawal OD, Belviso N, Matson KL, Wang S, Quilliam BJ, et al. Association between prenatal opioid exposure and neurodevelopmental outcomes in early childhood: a retrospective cohort study. *Drug Saf* 2021;44:863–75.
- [176] Lee SJ, Bora S, Austin NC, Westerman A, Henderson JMT. Neurodevelopmental outcomes of children born to opioid-dependent mothers: a systematic review and meta-analysis. *Acad Pediatr* 2020;20:308–18.
- [177] Adam MP, Polifka JE, Friedman JM. Evolving knowledge of the teratogenicity of medications in human pregnancy. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2011;157:175–82.
- [178] Wadhwa PD, Buss C, Entringer S, Swanson JM. Developmental origins of health and disease: brief history of the approach and current focus on epigenetic mechanisms. *Semin Reprod Med* 2009;27:358–68.

6.3 Annexe 3 : Poster simple présenté dans le cadre du congrès annuel de la Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique - 12-14 juin 2023 – Limoges



Association of antibiotics use during pregnancy with risk of serious infections in infants A population-based cohort study

TISSEYRE M (1,2), COLLIER M (2,3), BEEKER N (2,3), KAGUELIDOU F (2,4), TRELUYER JM (1,2,3), CHOUCHANA L (1,2)

1 Centre Régional de Pharmacovigilance, Service de Pharmacologie périnatale, pédiatrique et adulte, Hôpital Cochin, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP), Paris, France
2 EA7233, Evaluation thérapeutique et pharmacologie périnatale et pédiatrique, Université Paris Cité, Paris, France
3 Unité de Recherche clinique, Hôpital Cochin, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Paris, France
4 Centre d'Investigations Cliniques, INSERM CIC1426, Hôpital Robert Dabry, APHP Nord, Paris, France



PS-107

INTRODUCTION

- Early childhood infections are a leading cause of morbidity and mortality worldwide, responsible for about one in five childhood deaths.
- Respiratory tract infections and bacterial infections are the most common types of infections in early childhood.
- Risk factors for serious infections in early childhood include in utero development, preterm birth, small for gestational age birth, genetics factors, as well as prenatal and postnatal environmental exposures.
- Previously published studies reported that antibiotic exposure any time during pregnancy or intrapartum is associated with increased risk of bacterial or viral infections in childhood.
- Antibiotic exposure during pregnancy varies from one country to another. In France, about one half of pregnancies are exposed to systemic antibiotics.

METHODS

- Retrospective population-based cohort study conducted on singleton, full-term liveborn non-immunocompromised infants
- Using the French National Health Data System (SNDS) between January 1, 2013 to December 31, 2017
- Infants who died during the first 3 months of life were excluded to rule out time-related bias.
- Exposure: systemic antibiotic dispensing in ambulatory care during pregnancy (ATC class J01).
- Outcomes: serious infections, defined as any infection requiring hospitalization using validated ICD-10 codes, classified by infection sites, and identified between 3 and 12 months of life, hence excluding infections of maternal origin.
- Statistical analysis:
 - Univariate and multivariate logistic regression models to estimate odds ratios (ORs) and 95% confidence intervals (CIs) for serious infections associated with any systemic antibiotic exposure. Multivariate models included various infant and maternal covariates (e.g. maternal age, maternal comorbidities, socio-demographic factors, infant sex, low birth weight, mode of delivery, season of birth...).
 - Secondary analyses included analyses based on the trimester of exposure, the class of antibiotics, and the site of serious infections, as well as stratified analyses based on the number of antibiotic courses received during pregnancy.

RESULTS

	No. of Patients		No. of Outcomes		OR (95% CI)
	Exposed	Unexposed	Exposed	Unexposed	
Main analysis	1159492	1672304	59107	60080	1.21 (1.20-1.22)
Unadjusted					1.28 (1.27-1.29)
Adjusted	1119498	1650511	57328	62157	1.28 (1.27-1.29)
Secondary analysis - timing of exposure					
Exposure in the first trimester					
Unadjusted	581708	1672304	38073	60080	1.28 (1.24-1.28)
Adjusted	540989	1650511	39156	62157	1.28 (1.27-1.29)
Exposure in the second trimester					
Unadjusted	520268	1672304	28178	60080	1.28 (1.27-1.41)
Adjusted	512307	1650511	27812	62157	1.21 (1.20-1.23)
Exposure in the third trimester					
Unadjusted	422548	1672304	22918	60080	1.23 (1.21-1.25)
Adjusted	403793	1650511	21357	62157	1.26 (1.25-1.27)

Odds Ratio for Serious Infections in Infants According to Maternal Exposure to Systemic Antibiotics

- Increased risks of serious infections were observed in almost all sites. The highest associations were observed for ear, nose and throat infections, pulmonary infections, gastro-intestinal infections, urinary tract infections, and cutaneous infections.

- Similar associations were observed when timing of exposure was taken into account.

- 2 830 794 infants were included in the study, of which 1 158 430 infants (40.9% of study population) were exposed to at least one systemic antibiotic during pregnancy.

- 51.1 per 1 000 infants exposed to systemic antibiotics during fetal life had serious infections during the first year of life, versus 39.5 per 1 000 unexposed infants.

- The most important factors associated with serious infections: season of birth, socioeconomic deprivation index, infant sex, a high number of outpatient visits before pregnancy, a high number of both comedications and hospitalizations during pregnancy.

- After adjustment, associations remained significant for most classes of antibiotics

	No. of Patients		No. of Outcomes		OR (95% CI)
	Exposed	Unexposed	Exposed	Unexposed	
Antibiotic classes					
Unadjusted	1159492	1672304	59107	60080	1.21 (1.20-1.22)
Adjusted	1119498	1650511	57328	62157	1.28 (1.27-1.29)
Systemic antibiotic classes					
Unadjusted	1159492	1672304	59107	60080	1.28 (1.28-1.28)
Adjusted	1119498	1650511	57328	62157	1.11 (1.08-1.13)
Other antibiotic classes					
Unadjusted	1159492	1672304	59107	60080	1.25 (1.25-1.25)
Adjusted	1119498	1650511	57328	62157	1.25 (1.25-1.25)
Other antibiotic classes					
Unadjusted	1159492	1672304	59107	60080	1.25 (1.25-1.25)
Adjusted	1119498	1650511	57328	62157	1.25 (1.25-1.25)

More results are available following this link:



Odds Ratio for Different Sites of Serious Infections in Infants According to Maternal Exposure to Systemic Antibiotics

	No. of Patients		No. of Outcomes		OR (95% CI)
	Exposed	Unexposed	Exposed	Unexposed	
Bacterium bacterial, penicillin	76244	108951	4114	6091	1.28 (1.26-1.30)
Respiratory tract infections	10235	108951	2664	6215	1.28 (1.26-1.30)
Other bacterial infections	24144	108951	1444	6215	1.28 (1.26-1.30)
Other antibiotic classes					
Unadjusted	1159492	1672304	59107	60080	1.25 (1.25-1.25)
Adjusted	1119498	1650511	57328	62157	1.25 (1.25-1.25)

Odds Ratio for Serious Infections in Infants According to Classes of Maternal Systemic Antibiotics

OBJECTIVE

We conducted a nationwide population-based cohort study to assess

associations between in utero antibiotic exposure and the occurrence of serious infections during the first year of life of full-term infants.

DISCUSSION

- Infections are common in infants and can affect upper and lower airways, with susceptibility influenced by genetic and environmental factors.
- Antibiotic exposure during pregnancy may increase the risk of childhood infections, including hospitalization and specific types of infections such as otitis media and tonsillitis.
- Antibiotic exposure during fetal life may increase the risk of serious infections in infants during the first year of life, potentially due to disruption of the developing microbiome and non-specific innate immune responses.
- **STRENGTHS:**
 - Large nationwide claim database
 - Adjusted for potential confounders, avoiding recall and survival bias
 - Used validated ICD-10 codes to identify hospitalizations related to serious infections.
- **LIMITATIONS:**
 - Database not designed to provide information on antibiotics administered in hospitals.
 - Database originally not designed for research purpose: potential residual misclassification bias, and no data available regarding potential confounding factors (breastfeeding, parity, smoking habits...)

CONCLUSION

- Our study found that the use of antibiotics during pregnancy is common and associated with a modest but significant increase in the risk of serious infections in offspring during their first year of life.
- Although the risk may seem limited at patient level, it could have an important impact at population level given the widespread use of systemic antibiotics during pregnancy.
- The use of antibiotics during pregnancy should not be trivialized and should be taken according to prevailing clinical guidelines.

Disclosure : All the authors have no financial relationship with a commercial interest regarding the drugs presented in this poster



7 BIBLIOGRAPHIE

1. Rowland R, Sass Z, Ponsonby A, Pezic A, Tang ML, Vuillermin P, et al. Burden of infection in Australian infants. *J Paediatr Child Health*. févr 2021;57(2):204-11.
2. Troeger C, Blacker B, Khalil IA, Rao PC, Cao J, Zimsen SRM, et al. Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of lower respiratory infections in 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet Infectious Diseases*. nov 2018;18(11):1191-210.
3. Vos T, Abajobir AA, Abate KH, Abbafati C, Abbas KM, Abd-Allah F, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet*. sept 2017;390(10100):1211-59.
4. Tregoning JS, Schwarze J. Respiratory Viral Infections in Infants: Causes, Clinical Symptoms, Virology, and Immunology. *Clin Microbiol Rev*. janv 2010;23(1):74-98.
5. Kollmann TR, Kampmann B, Mazmanian SK, Marchant A, Levy O. Protecting the Newborn and Young Infant from Infectious Diseases: Lessons from Immune Ontogeny. *Immunity*. mars 2017;46(3):350-63.
6. Ferreras-Antolín L, Oligbu G, Okike IO, Ladhani S. Infection is associated with one in five childhood deaths in England and Wales: analysis of national death registrations data, 2013–15. *Arch Dis Child*. sept 2020;105(9):857-63.
7. Arshad M, Seed PC. Urinary Tract Infections in the Infant. *Clinics in Perinatology*. mars 2015;42(1):17-28.
8. Grüber C, Keil T, Kulig M, Roll S, Wahn U, Wahn V, et al. History of respiratory infections in the first 12 yr among children from a birth cohort. *Pediatric Allergy and Immunology*. sept 2008;19(6):505-12.
9. Koopman LP, Smit HA, Heijnen MLA, Wijga A, van Strien RT, Kerkhof M, et al. Respiratory Infections in Infants: Interaction of Parental Allergy, Child Care, and Siblings—The PIAMA Study. *Pediatrics*. 1 oct 2001;108(4):943-8.
10. von Linstow ML, Høgh M, Nordbø SA, Eugen-Olsen J, Koch A, Høgh B. A community study of clinical traits and risk factors for human metapneumovirus and respiratory syncytial virus infection during the first year of life. *Eur J Pediatr*. oct 2008;167(10):1125-33.
11. Agarwal A, Aggarwal AN. Bone and Joint Infections in Children: Septic Arthritis. *Indian J Pediatr*. août 2016;83(8):825-33.
12. Bhutta ZA, Black RE. Global Maternal, Newborn, and Child Health — So Near and Yet So Far. *N Engl J Med*. 5 déc 2013;369(23):2226-35.
13. Chan M, Lake A. Towards ending preventable child deaths. *The Lancet*. juin 2012;379(9832):2119-20.
14. Sepúlveda J, Murray C. The state of global health in 2014. *Science*. 12 sept 2014;345(6202):1275-8.
15. Mussi-Pinhata MM, Motta F, Freimanis-Hance L, de Souza R, Szyld E, Succi RCM, et al. Lower respiratory tract infections among human immunodeficiency virus-exposed, uninfected infants. *International Journal of Infectious Diseases*. sept 2010;14:e176-82.

16. Enserink R, Lugnér A, Suijkerbuijk A, Bruijning-Verhagen P, Smit HA, van Pelt W. Gastrointestinal and Respiratory Illness in Children That Do and Do Not Attend Child Day Care Centers: A Cost-of-Illness Study. *Gantt S, éditeur. PLoS ONE*. 20 août 2014;9(8):e104940.
17. Vissing NH, Chawes BL, Rasmussen MA, Bisgaard H. Epidemiology and Risk Factors of Infection in Early Childhood. *Pediatrics*. 1 juin 2018;141(6):e20170933.
18. Sinha A, Yokoe D, Platt R. Epidemiology of neonatal infections: experience during and after hospitalization. *Pediatric Infectious Disease Journal*. mars 2003;22(3):244-50.
19. Williams EJ, Embleton ND, Bythell M, Ward Platt MP, Berrington JE. The changing profile of infant mortality from bacterial, viral and fungal infection over two decades. *Acta Paediatr*. oct 2013;102(10):999-1004.
20. Transforming our world: the 2030 Agenda for Sustainable Development | Department of Economic and Social Affairs [Internet]. [cité 3 sept 2023]. Disponible sur: <https://sdgs.un.org/2030agenda>
21. Vos T, Lim SS, Abbafati C, Abbas KM, Abbasi M, Abbasifard M, et al. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet*. oct 2020;396(10258):1204-22.
22. Ehlfen B, Ihorst G, Lippert B, Rohwedder A, Petersen G, Schumacher M, et al. Economic impact of community-acquired and nosocomial lower respiratory tract infections in young children in Germany. *Eur J Pediatr*. oct 2005;164(10):607-15.
23. Lambert SB, Allen KM, Carter RC, Nolan TM. The cost of community-managed viral respiratory illnesses in a cohort of healthy preschool-aged children. *Respir Res*. déc 2008;9(1):11.
24. Bos J, Rietveld E, Moll H, Steyerberg E, Luytjes W, Wilschut J, et al. The use of health economics to guide drug development decisions: Determining optimal values for an RSV-vaccine in a model-based scenario-analytic approach. *Vaccine*. 28 sept 2007;25(39-40):6922-9.
25. Stang P, Brandenburg N, Carter B. The Economic Burden of Respiratory Syncytial Virus–Associated Bronchiolitis Hospitalizations. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1 janv 2001;155(1):95.
26. Avoidable mortality: OECD/Eurostat lists of preventable treatable causes of death [Internet]. Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD); January 2022 [cité 16 juillet 2023]. Disponible sur: <https://www.oecd.org/health/health-systems/Avoidable-mortality-2019-Joint-OECD-Eurostat-List-preventable-treatable-causes-of-death.pdf>.
27. Bousquet J, Kaltaev N. Global surveillance, prevention and control of chronic respiratory diseases : a comprehensive approach [Internet]. World Health Organization; 2007 [cité 25 août 2023]. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/43776>
28. Watkins DA, Msemburi WT, Pickersgill SJ, Kawakatsu Y, Gheorghe A, Dain K, et al. NCD Countdown 2030: efficient pathways and strategic investments to accelerate progress towards the Sustainable Development Goal target 3.4 in low-income and middle-income countries. *The Lancet*. mars 2022;399(10331):1266-78.
29. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease - 2020 Report [Internet]. Global Initiative For Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD); December 2019 [cité 16 juillet 2023]. Disponible sur: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2019/12/GOLD-2020-FINAL-ver1.2-03Dec19_WMV.pdf.

30. Stocks J, Hislop A, Sonnappa S. Early lung development: lifelong effect on respiratory health and disease. *The Lancet Respiratory Medicine*. nov 2013;1(9):728-42.
31. Martinez FD. Early-Life Origins of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Drazen JM, éditeur. *N Engl J Med*. sept 2016;375(9):871-8.
32. Allinson JP, Hardy R, Donaldson GC, Shaheen SO, Kuh D, Wedzicha JA. Combined Impact of Smoking and Early-Life Exposures on Adult Lung Function Trajectories. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 oct 2017;196(8):1021-30.
33. Shaheen S. The beginnings of chronic airflow obstruction. *British Medical Bulletin*. 1 janv 1997;53(1):58-70.
34. Allinson JP, Chaturvedi N, Wong A, Shah I, Donaldson GC, Wedzicha JA, et al. Early childhood lower respiratory tract infection and premature adult death from respiratory disease in Great Britain: a national birth cohort study. *The Lancet*. avr 2023;401(10383):1183-93.
35. Rivera-Dominguez G, Ward R. Pediatric Gastroenteritis. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [cité 24 août 2023]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499939/>
36. MSD Manual Consumer Version [Internet]. [cité 24 août 2023]. Gastroenteritis in Children - Children's Health Issues. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/home/children-s-health-issues/digestive-disorders-in-children/gastroenteritis-in-children>
37. Zorc JJ, Kiddoo DA, Shaw KN. Diagnosis and Management of Pediatric Urinary Tract Infections. *Clin Microbiol Rev*. avr 2005;18(2):417-22.
38. Kanellopoulos TA, Salakos C, Spiliopoulou I, Ellina A, Nikolakopoulou NM, Papanastasiou DA. First urinary tract infection in neonates, infants and young children: a comparative study. *Pediatr Nephrol*. août 2006;21(8):1131-7.
39. Didier C, Streicher MP, Chognot D, Campagni R, Schnebelen A, Messer J, et al. Late-onset neonatal infections: incidences and pathogens in the era of antenatal antibiotics. *Eur J Pediatr*. avr 2012;171(4):681-7.
40. Watt K, Waddle E, Jhaveri R. Changing Epidemiology of Serious Bacterial Infections in Febrile Infants without Localizing Signs. Ratner AJ, éditeur. *PLoS ONE*. 27 août 2010;5(8):e12448.
41. Shaikh N, Morone NE, Lopez J, Chianese J, Sangvai S, D'Amico F, et al. Does This Child Have a Urinary Tract Infection? URINARY TRACT INFECTION.
42. Subcommittee on Urinary Tract Infection, Steering Committee on Quality Improvement and Management; Roberts KB. Urinary tract infection: clinical practice guideline for the diagnosis and management of the initial UTI in febrile infants and children 2 to 24 months. *Pediatrics*. 2011 Sep;128(3):595-610.
43. Eliakim A, Dolfin T, Korzets Z, Wolach B, Pomeranz A. Urinary tract infection in premature infants: the role of imaging studies and prophylactic therapy. *J Perinatol*. 1997;17(4):305-8.
44. Williams G, Wei L, Lee A, Craig JC. Long-term antibiotics for preventing recurrent urinary tract infection in children. In: The Cochrane Collaboration, éditeur. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2006 [cité 24 août 2023]. p. CD001534.pub2. Disponible sur: <https://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD001534.pub2>
45. Lo DS, Shieh HH, Ragazzi SLB, Koch VHK, Martinez MB, Gilio AE. Community-acquired urinary tract infection: age and gender-dependent etiology. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*. 2013;35(2):93-8.

46. Stoll BJ, Hansen NI, Sánchez PJ, Faix RG, Poindexter BB, Van Meurs KP, et al. Early Onset Neonatal Sepsis: The Burden of Group B Streptococcal and *E. coli* Disease Continues. *Pediatrics*. 1 mai 2011;127(5):817-26.
47. MSD Manual Consumer Version [Internet]. [cité 25 août 2023]. Meningitis in Children - Children's Health Issues. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/home/children-s-health-issues/bacterial-infections-in-infants-and-children/meningitis-in-children>
48. MSD Manual Consumer Version [Internet]. [cité 25 août 2023]. Viral Meningitis - Brain, Spinal Cord, and Nerve Disorders. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/home/brain,-spinal-cord,-and-nerve-disorders/meningitis/viral-meningitis>
49. Sladden MJ, Johnston GA. Common skin infections in children. 2004;329.
50. Gupta D. Bacterial Skin and Soft Tissue Infections in Children. *Pediatric Infectious Disease*. 27 déc 2021;3(4):146-55.
51. Ostrander B, Bale JF. Congenital and perinatal infections. In: *Handbook of Clinical Neurology* [Internet]. Elsevier; 2019 [cité 16 août 2023]. p. 133-53. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780444640291000060>
52. Vauloup-Fellous C, Cordier AG. Les infections maternofoetales - mise au point. *La Lettre de l'Infectiologue*. avr 2014;XXIX(2):63-71.
53. Wright R, Johnson D, Neumann M, Ksiazek TG, Rollin P, Keech RV, et al. Congenital Lymphocytic Choriomeningitis Virus Syndrome: A Disease That Mimics Congenital Toxoplasmosis or Cytomegalovirus Infection. *PEDIATRICS*. 1 juill 1997;100(1):e9-e9.
54. Jost C, Mariani-Kurkdjian P, Biran V, Boissinot C, Bonacorsi S. Intérêt des prélèvements périnataux dans la prise en charge des nouveau-nés suspects d'infections bactériennes précoces. *Revue Francophone des Laboratoires*. mars 2015;2015(470):43-53.
55. Shane AL, Sánchez PJ, Stoll BJ. Neonatal sepsis. *The Lancet*. oct 2017;390(10104):1770-80.
56. Wynn JL, Wong HR, Shanley TP, Bizzarro MJ, Saiman L, Polin RA. Time for a Neonatal-Specific Consensus Definition for Sepsis: *Pediatric Critical Care Medicine*. juill 2014;15(6):523-8.
57. Rampersaud R, Randis TM, Ratner AJ. Microbiota of the upper and lower genital tract. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. févr 2012;17(1):51-7.
58. Read JS, Cannon MJ, Stanberry LR, Schuval S. Prevention of Mother-to-Child Transmission of Viral Infections. *Current Problems in Pediatric and Adolescent Health Care*. oct 2008;38(9):274-97.
59. Madrid L, Seale AC, Kohli-Lynch M, Edmond KM, Lawn JE, Heath PT, et al. Infant Group B Streptococcal Disease Incidence and Serotypes Worldwide: Systematic Review and Meta-analyses. *Clinical Infectious Diseases*. 6 nov 2017;65(suppl_2):S160-72.
60. Vergnano S, Embleton N, Collinson A, Menson E, Bedford Russell A, Heath P. Missed opportunities for preventing group B streptococcus infection. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition*. 1 janv 2010;95(1):F72-3.
61. Cailes B, Kortsalioudaki C, Buttery J, Pattanayak S, Greenough A, Matthes J, et al. Epidemiology of UK neonatal infections: the neonIN infection surveillance network. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. nov 2018;103(6):F547-53.
62. Boerma T, Ronsmans C, Melesse DY, Barros AJD, Barros FC, Juan L, et al. Global epidemiology of use of and disparities in caesarean sections. *The Lancet*. oct 2018;392(10155):1341-8.

63. Sandall J, Tribe RM, Avery L, Mola G, Visser GH, Homer CS, et al. Short-term and long-term effects of caesarean section on the health of women and children. *The Lancet*. oct 2018;392(10155):1349-57.
64. Occhi GM, de Lamare Franco Netto T, Neri MA, Rodrigues EAB, de Lourdes Vieira Fernandes A. Strategic measures to reduce the caesarean section rate in Brazil. *The Lancet*. oct 2018;392(10155):1290-1.
65. Betrán AP, Ye J, Moller AB, Zhang J, Gülmezoglu AM, Torloni MR. The Increasing Trend in Caesarean Section Rates: Global, Regional and National Estimates: 1990-2014. Zeeb H, éditeur. *PLoS ONE*. 5 févr 2016;11(2):e0148343.
66. Giang HTN, Ulrich S, Tran HT, Bechtold-Dalla Pozza S. Monitoring and interventions are needed to reduce the very high Caesarean section rates in Vietnam. *Acta Paediatr*. déc 2018;107(12):2109-14.
67. Fiche 25 - La naissance : caractéristiques des accouchements [Internet]. Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques (DREES); 2020 [cité 20 juillet 2023]. Disponible sur: <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/sites/default/files/2021-01/Fiche%2025%20-%20La%20naissance%20%20caract%C3%A9ristiques%20des%20accouchements%20.pdf>.
68. Enquête Nationale Périnatale - Rapport 2021 [Internet]. Santé Publique France; Octobre 2022 [cité 20 juillet 2023]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/etudes-et-enquetes/enquete-nationale-perinatale-2021>.
69. Turnbaugh PJ, Ley RE, Hamady M, Fraser-Liggett C, Knight R, Gordon JI. The human microbiome project: exploring the microbial part of ourselves in a changing world. 2013;
70. Hoang DM, Levy EI, Vandenplas Y. The impact of Caesarean section on the infant gut microbiome. *Acta Paediatrica*. janv 2021;110(1):60-7.
71. Wampach L, Heintz-Buschart A, Fritz JV, Ramiro-Garcia J, Habier J, Herold M, et al. Birth mode is associated with earliest strain-conferred gut microbiome functions and immunostimulatory potential. *Nat Commun*. 30 nov 2018;9(1):5091.
72. Levy M, Kolodziejczyk AA, Thaiss CA, Elinav E. Dysbiosis and the immune system. *Nat Rev Immunol*. avr 2017;17(4):219-32.
73. Fouhy F, Watkins C, Hill CJ, O'Shea CA, Nagle B, Dempsey EM, et al. Perinatal factors affect the gut microbiota up to four years after birth. *Nat Commun*. 3 avr 2019;10(1):1517.
74. Bosch AATM, Levin E, van Houten MA, Hasrat R, Kalkman G, Biesbroek G, et al. Development of Upper Respiratory Tract Microbiota in Infancy is Affected by Mode of Delivery. *EBioMedicine*. juill 2016;9:336-45.
75. Yao TC, Chang SM, Wu CS, Tsai YF, Sheen KH, Hong X, et al. Association between antenatal corticosteroids and risk of serious infection in children: nationwide cohort study. *BMJ*. 2 août 2023;e075835.
76. Miller JE, Goldacre R, Moore HC, Zeltzer J, Knight M, Morris C, et al. Mode of birth and risk of infection-related hospitalisation in childhood: A population cohort study of 7.17 million births from 4 high-income countries. *Smith GC*, éditeur. *PLoS Med*. 19 nov 2020;17(11):e1003429.
77. Christensen N, Søndergaard J, Christesen HT, Fisker N, Husby S. Association Between Mode of Delivery and Risk of Infection in Early Childhood: A Cohort Study. *Pediatric Infectious Disease Journal*. avr 2018;37(4):316-23.

78. Bentley JP, Burgner DP, Shand AW, Bell JC, Miller JE, Nassar N. Gestation at birth, mode of birth, infant feeding and childhood hospitalization with infection. *Acta Obstet Gynecol Scand.* août 2018;97(8):988-97.
79. Moore HC, de Klerk N, Holt P, Richmond PC, Lehmann D. Hospitalisation for bronchiolitis in infants is more common after elective caesarean delivery. *Arch Dis Child.* mai 2012;97(5):410-4.
80. Kristensen K, Henriksen L. Cesarean section and disease associated with immune function. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* févr 2016;137(2):587-90.
81. Bentley JP, Simpson JM, Bowen JR, Morris JM, Roberts CL, Nassar N. Gestational age, mode of birth and breastmilk feeding all influence acute early childhood gastroenteritis: a record-linkage cohort study. *BMC Pediatr.* déc 2016;16(1):55.
82. Wainstock T, Walfisch A, Shoham-Vardi I, Segal I, Sergienko R, Landau D, et al. Term Elective Cesarean Delivery and Offspring Infectious Morbidity: A Population-Based Cohort Study. *Pediatric Infectious Disease Journal.* févr 2019;38(2):176-80.
83. Indicateurs de santé périnatale 2021 : La mortalité reste stable entre 2020 et 2021 en France | Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques [Internet]. [cité 25 août 2023]. Disponible sur: <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/jeux-de-donnees-communique-de-presse/indicateurs-de-sante-perinatale-2021-la-mortalite-reste>
84. Cohen R, Gutvirth G, Wainstock T, Sheiner E. Maternal urinary tract infection during pregnancy and long-term infectious morbidity of the offspring. *Early Human Development.* sept 2019;136:54-9.
85. Padeh E, Wainstock T, Sheiner E, Landau D, Walfisch A. Gestational age and the long-term impact on children's infectious urinary morbidity. *Arch Gynecol Obstet.* févr 2019;299(2):385-92.
86. Á Rogvi R, Forman JL, Greisen G. Prematurity, smallness-for-gestational age and later hospital admissions: A nation-wide registry study. *Early Human Development.* mai 2015;91(5):299-306.
87. Victora CG, Bahl R, Barros AJD, França GVA, Horton S, Krasevec J, et al. Breastfeeding in the 21st century: epidemiology, mechanisms, and lifelong effect. *The Lancet.* janv 2016;387(10017):475-90.
88. Le guide de l'allaitement maternel [Internet]. Santé Publique France; mars 2023 [cité le 16 août 2023]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/nutrition-et-activite-physique/documents/brochure/le-guide-de-l-allaitement-maternel>.
89. Sankar MJ, Sinha B, Chowdhury R, Bhandari N, Taneja S, Martines J, et al. Optimal breastfeeding practices and infant and child mortality: a systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatr.* déc 2015;104:3-13.
90. Neville CE, McKinley MC, Holmes VA, Spence D, Woodside JV. The relationship between breastfeeding and postpartum weight change—a systematic review and critical evaluation. *Int J Obes.* avr 2014;38(4):577-90.
91. Hauck FR, Thompson JMD, Tanabe KO, Moon RY, Vennemann MM. Breastfeeding and Reduced Risk of Sudden Infant Death Syndrome: A Meta-analysis. *Pediatrics.* 1 juill 2011;128(1):103-10.
92. Horta BL, Victora CG, World Health Organization. Short-term effects of breastfeeding: a systematic review on the benefits of breastfeeding on diarrhoea and pneumonia mortality [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2013 [cité 16 août 2023]. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/95585>

93. Altobelli E, Angeletti PM, Verrotti A, Petrocelli R. The Impact of Human Milk on Necrotizing Enterocolitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 6 mai 2020;12(5):1322.
94. Bowatte G, Tham R, Allen K, Tan D, Lau M, Dai X, et al. Breastfeeding and childhood acute otitis media: a systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatr*. déc 2015;104:85-95.
95. Turvey SE, Broide DH. Innate immunity. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. févr 2010;125(2):S24-32.
96. Gonzalez CA, Gonzalez S. Fetal and neonatal allo-immune response. *Transfusion and Apheresis Science*. oct 2020;59(5):102945.
97. Goenka A, Kollmann TR. Development of immunity in early life. *Journal of Infection*. juin 2015;71:S112-20.
98. Ygberg S, Nilsson A. The developing immune system - from foetus to toddler: Developing immune system - from foetus to toddler. *Acta Paediatrica*. févr 2012;101(2):120-7.
99. Alcaïs A, Abel L, Casanova JL. Human genetics of infectious diseases: between proof of principle and paradigm. *J Clin Invest*. 1 sept 2009;119(9):2506-14.
100. the International Meningococcal Genetics Consortium. Genome-wide association study identifies variants in the CFH region associated with host susceptibility to meningococcal disease. *Nat Genet*. sept 2010;42(9):772-6.
101. Miyairi I, DeVincenzo JP. Human Genetic Factors and Respiratory Syncytial Virus Disease Severity. *Clin Microbiol Rev*. oct 2008;21(4):686-703.
102. Muenchhoff M, Goulder PJR. Sex Differences in Pediatric Infectious Diseases. *Journal of Infectious Diseases*. 15 juill 2014;209(suppl 3):S120-6.
103. Straub RH. The Complex Role of Estrogens in Inflammation. *Endocrine Reviews*. 1 août 2007;28(5):521-74.
104. Amur S, Parekh A, Mummaneni P. Sex differences and genomics in autoimmune diseases. *Journal of Autoimmunity*. mai 2012;38(2-3):J254-65.
105. Haberling DL, Holman RC, Paddock CD, Murphy TV. Infant and Maternal Risk Factors for Pertussis-Related Infant Mortality in the United States, 1999 to 2004. *Pediatric Infectious Disease Journal*. mars 2009;28(3):194-8.
106. Lawton B, Stanley J, Filoche S, Garrett S, Rose SB, Robson B, et al. Exploring the maternal and infant continuum – ethnic disparities in infant hospital admissions for respiratory disease. *Australian and New Zealand Journal of Public Health*. oct 2016;40(5):430-5.
107. Kamper-Jørgensen M, Wohlfahrt J, Simonsen J, Grønbaek M, Benn CS. Population-Based Study of the Impact of Childcare Attendance on Hospitalizations for Acute Respiratory Infections. *Pediatrics*. 1 oct 2006;118(4):1439-46.
108. Caudri D, Wijga A, Scholtens S, Kerkhof M, Gerritsen J, Ruskamp JM, et al. Early Daycare Is Associated with an Increase in Airway Symptoms in Early Childhood but Is No Protection against Asthma or Atopy at 8 Years. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 sept 2009;180(6):491-8.
109. Miller JE, Carter KW, de Klerk N, Burgner DP. The familial risk of infection-related hospitalization in children: A population-based sibling study. Ramagopalan SV, éditeur. *PLoS ONE*. 28 avr 2021;16(4):e0250181.

110. Ponsonby AL, Couper D, Dwyer T, Carmichael A, Kemp A. Relationship between early life respiratory illness, family size over time, and the development of asthma and hay fever: a seven year follow up study. *Thorax*. 1 août 1999;54(8):664-9.
111. Haberg SE, Stigum H, Nystad W, Nafstad P. Effects of Pre- and Postnatal Exposure to Parental Smoking on Early Childhood Respiratory Health. *American Journal of Epidemiology*. 24 juin 2007;166(6):679-86.
112. Behrooz L, Balekian DS, Faridi MK, Espinola JA, Townley LP, Camargo CA. Prenatal and postnatal tobacco smoke exposure and risk of severe bronchiolitis during infancy. *Respiratory Medicine*. juill 2018;140:21-6.
113. Chen X, Huang L, Li Q, Wu M, Lin L, Hong M, et al. Exposure to environmental tobacco smoke during pregnancy and infancy increased the risk of upper respiratory tract infections in infants: A birth cohort study in Wuhan, China. *Indoor Air*. mai 2021;31(3):673-81.
114. Bisgaard H, Loland L, Holst KK, Phipps CB. Prenatal determinants of neonatal lung function in high-risk newborns. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. mars 2009;123(3):651-657.e4.
115. Jedrychowski W, Galas A, Pac A, Flak E, Camman D, Rauh V, et al. Prenatal Ambient Air Exposure to Polycyclic Aromatic Hydrocarbons and the Occurrence of Respiratory Symptoms over the First Year of Life. *Eur J Epidemiol*. sept 2005;20(9):775-82.
116. Aguilera I, Pedersen M, Garcia-Esteban R, Ballester F, Basterrechea M, Esplugues A, et al. Early-Life Exposure to Outdoor Air Pollution and Respiratory Health, Ear Infections, and Eczema in Infants from the INMA Study. *Environ Health Perspect*. mars 2013;121(3):387-92.
117. Norbäck D, Lu C, Zhang Y, Li B, Zhao Z, Huang C, et al. Lifetime-ever pneumonia among pre-school children across China – Associations with pre-natal and post-natal early life environmental factors. *Environmental Research*. nov 2018;167:418-27.
118. Rychlik KA, Secrest JR, Lau C, Pulczynski J, Zamora ML, Leal J, et al. In utero ultrafine particulate matter exposure causes offspring pulmonary immunosuppression. *Proc Natl Acad Sci USA*. 26 févr 2019;116(9):3443-8.
119. Goshen S, Novack L, Erez O, Yitshak-Sade M, Kloog I, Shtein A, et al. The effect of exposure to particulate matter during pregnancy on lower respiratory tract infection hospitalizations during first year of life. *Environ Health*. déc 2020;19(1):90.
120. Casas L, Zock JP, Carsin AE, Fernandez-Somoano A, Esplugues A, Santa-Marina L, et al. The use of household cleaning products during pregnancy and lower respiratory tract infections and wheezing during early life. *Int J Public Health*. oct 2013;58(5):757-64.
121. Gascon M, Sunyer J, Casas M, Martínez D, Ballester F, Basterrechea M, et al. Prenatal Exposure to DDE and PCB 153 and Respiratory Health in Early Childhood: A Meta-Analysis. *Epidemiology*. juill 2014;25(4):544-53.
122. Mora AM, Hoppin JA, Córdoba L, Cano JC, Soto-Martínez M, Eskenazi B, et al. Prenatal pesticide exposure and respiratory health outcomes in the first year of life: Results from the infants' Environmental Health (ISA) study. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*. avr 2020;225:113474.
123. Stølevik SB, Nygaard UC, Namork E, Haugen M, Meltzer HM, Alexander J, et al. Prenatal exposure to polychlorinated biphenyls and dioxins from the maternal diet may be associated with immunosuppressive effects that persist into early childhood. *Food and Chemical Toxicology*. janv 2013;51:165-72.

124. Farzan SF, Li Z, Korrick SA, Spiegelman D, Enelow R, Nadeau K, et al. Infant Infections and Respiratory Symptoms in Relation to *in Utero* Arsenic Exposure in a U.S. Cohort. *Environ Health Perspect.* juin 2016;124(6):840-7.
125. Emeny RT, Korrick SA, Li Z, Nadeau K, Madan J, Jackson B, et al. Prenatal exposure to mercury in relation to infant infections and respiratory symptoms in the New Hampshire Birth Cohort Study. *Environmental Research.* avr 2019;171:523-9.
126. Attreed SE, Navas-Acien A, Heaney CD. Arsenic and Immune Response to Infection During Pregnancy and Early Life. *Curr Envir Health Rpt.* juin 2017;4(2):229-43.
127. Gauthier TW, Drews-Botsch C, Falek A, Coles C, Brown LAS. Maternal Alcohol Abuse and Neonatal Infection: Alcoholism: Clinical & Experimental Research. juin 2005;29(6):1035-43.
128. García-Algar Ó, Felipe A, Puig C, Monleón T, Pacifici R, Pichini S. Fetal exposure to cocaine and infections during the first 18 months of life in infants from a mediterranean city. *Acta Paediatrica.* mai 2007;96(5):762-3.
129. Dong C, Chen J, Harrington A, Vinod KY, Hegde ML, Hegde VL. Cannabinoid exposure during pregnancy and its impact on immune function. *Cell Mol Life Sci.* févr 2019;76(4):729-43.
130. Skurtveit S, Nechanská B, Handal M, Mahic M, Mravčík V, Gabrhelík R. Hospitalization of children after prenatal exposure to opioid maintenance therapy during pregnancy: a national registry study from the Czech Republic. *Addiction.* juill 2019;114(7):1225-35.
131. Gabrhelík R, Skurtveit S, Nechanská B, Mravčík V, Handal M. Morbidity through 3 Years of Age in Children of Women Using Methamphetamine during Pregnancy: A National Registry Study. *Eur Addict Res.* 2023;29(1):19-29.
132. Thörn LK, Minamisava R, Nouer SS, Ribeiro LH, Andrade AL. Pneumonia and poverty: a prospective population-based study among children in Brazil. *BMC Infect Dis.* déc 2011;11(1):180.
133. Cameron CM, Shibl R, McClure RJ, Ng SK, Hills AP. Maternal pregravid body mass index and child hospital admissions in the first 5 years of life: results from an Australian birth cohort. *Int J Obes.* oct 2014;38(10):1268-74.
134. Henriksen RE, Thuen F. Marital Quality and Stress in Pregnancy Predict the Risk of Infectious Disease in the Offspring: The Norwegian Mother and Child Cohort Study. *Pawluski J, éditeur. PLoS ONE.* 30 sept 2015;10(9):e0137304.
135. Bush NR, Savitz J, Coccia M, Jones-Mason K, Adler N, Boyce WT, et al. Maternal Stress During Pregnancy Predicts Infant Infectious and Noninfectious Illness. *The Journal of Pediatrics.* janv 2021;228:117-125.e2.
136. Daw JR, Hanley GE, Greyson DL, Morgan SG. Prescription drug use during pregnancy in developed countries: a systematic review: PRESCRIPTION DRUG USE DURING PREGNANCY. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* juill 2011;n/a-n/a.
137. Lupattelli A, Spigset O, Twigg MJ, Zagorodnikova K, Mårdby AC, Moretti ME, et al. Medication use in pregnancy: a cross-sectional, multinational web-based study. *BMJ Open.* févr 2014;4(2):e004365.
138. Haas DM, Marsh DJ, Dang DT, Parker CB, Wing DA, Simhan HN, et al. Prescription and Other Medication Use in Pregnancy. *Obstetrics & Gynecology.* mai 2018;131(5):789-98.

139. van der Hoven J, Allen E, Cois A, de Waal R, Maartens G, Myer L, et al. Determining antenatal medicine exposures in South African women: a comparison of three methods of ascertainment. *BMC Pregnancy Childbirth*. déc 2022;22(1):466.
140. Ayele Y, Mekuria AN, Tola A, Mishore KM, Geleto FB. Prescription drugs use during pregnancy in Ethiopia: A systematic review and meta-analysis. *SAGE Open Medicine*. janv 2020;8:205031212093547.
141. Donald S, Sharples K, Barson D, Horsburgh S, Parkin L. Patterns of prescription medicine dispensing before and during pregnancy in New Zealand, 2005–2015. Lupattelli A, éditeur. *PLoS ONE*. 2 juin 2020;15(6):e0234153.
142. Leke AZ, Dolk H, Loane M, Casson K, Maboh NM, Maeya SE, et al. First trimester medication use in pregnancy in Cameroon: a multi-hospital survey. *BMC Pregnancy Childbirth*. déc 2018;18(1):450.
143. Fortinguerra F, Belleudi V, Poggi FR, Perna S, Bortolus R, Donati S, et al. Monitoring medicine prescriptions before, during and after pregnancy in Italy. Xie L, éditeur. *PLoS ONE*. 15 juin 2023;18(6):e0287111.
144. de Jonge L, de Walle HEK, de Jong-van den Berg LTW, van Langen IM, Bakker MK. Actual Use of Medications Prescribed During Pregnancy: A Cross-Sectional Study Using Data from a Population-Based Congenital Anomaly Registry. *Drug Saf*. août 2015;38(8):737-47.
145. Engeland A, Bjørge T, Klungøy K, Hjellvik V, Skurtveit S, Furu K. Trends in prescription drug use during pregnancy and postpartum in Norway, 2005 to 2015. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. sept 2018;27(9):995-1004.
146. Stephansson O, Granath F, Svensson, Haglund, Ekbom A, Kieler H. Drug use during pregnancy in Sweden – assessed by the Prescribed Drug Register and the Medical Birth Register. *CLEP*. févr 2011;43.
147. Artama M, Gissler M, Malm H, Ritvanen A, The Drugs and Pregnancy Study Group. Nationwide register-based surveillance system on drugs and pregnancy in Finland 1996-2006: DRUG USE AND PREGNANCY OUTCOMES IN FINLAND. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. juill 2011;20(7):729-38.
148. Kulaga S, Zagarzadeh A, Bérard A. Prescriptions filled during pregnancy for drugs with the potential of fetal harm: Medications in pregnancy. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. déc 2009;116(13):1788-95.
149. Zhang J, Ung COL, Wagner AK, Guan X, Shi L. Medication Use During Pregnancy in Mainland China: A Cross-Sectional Analysis of a National Health Insurance Database. *CLEP*. déc 2019;Volume 11:1057-65.
150. Subramanian A, Azcoaga-Lorenzo A, Anand A, Phillips K, Lee SI, Cockburn N, et al. Polypharmacy during pregnancy and associated risk factors: a retrospective analysis of 577 medication exposures among 1.5 million pregnancies in the UK, 2000-2019. *BMC Med*. 16 janv 2023;21(1):21.
151. Mitchell AA, Gilboa SM, Werler MM, Kelley KE, Louik C, Hernández-Díaz S. Medication use during pregnancy, with particular focus on prescription drugs: 1976-2008. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. juill 2011;205(1):51.e1-51.e8.
152. Lacroix I, Damase-Michel C, Lapeyre-Mestre M, Montastruc J. Prescription of drugs during pregnancy in France. *The Lancet*. nov 2000;356(9243):1735-6.

153. Crespin S, Bourrel R, Hurault-Delarue C, Lapeyre-Mestre M, Montastruc JL, Damase-Michel C. Drug Prescribing Before and During Pregnancy in South West France: A Retrolective Study. *Drug Safety*. juill 2011;34(7):595-604.
154. Hurault-Delarue C, Lacroix I, Vidal S, Montastruc JL, Damase-Michel C. Médicaments et grossesse : étude dans la base de données EFEMERIS 2004–2008. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*. oct 2011;39(10):554-8.
155. Damase-Michel C, Lacroix I, Hurault-Delarue C, Beau AB, Montastruc JL. Évaluation des médicaments chez la femme enceinte : à propos de la base de données française EFEMERIS. *Therapies*. janv 2014;69(1):91-100.
156. Laroche ML, Blin A, Coubret A, Grau M, Roux B, Aubard Y. Off-label prescribing during pregnancy in France: the NéHaVi cohort. *CP*. 1 avr 2020;58(04):198-208.
157. Beyens MN, Guy C, Ratrema M, Ollagnier M. Prescription of Drugs to Pregnant Women in France: the HIMAGE Study. *Therapies*. nov 2003;58(6):505-11.
158. Bérard A, Abbas-Chorfa F, Kassai B, Vial T, Nguyen KA, Sheehy O, et al. The French Pregnancy Cohort: Medication use during pregnancy in the French population. Lupattelli A, éditeur. *PLoS ONE*. 17 juill 2019;14(7):e0219095.
159. 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*. sept 2017;26(9):1126-34.
160. Araujo M, Hurault-Delarue C, Sommet A, Damase-Michel C, Benevent J, Lacroix I. Drug prescriptions in French pregnant women between 2015 and 2016: A study in the EGB database. *Therapies*. mai 2021;76(3):239-47.
161. Blotière PO, Damase-Michel C, Weill A, Maura G. Dispensing of Potentially Harmful Prescription Drugs in 1.8 Million Pregnant Women in France: A Nationwide Study Based on Two Risk Classification Systems. *Drug Saf*. déc 2021;44(12):1323-39.
162. Adam MP, Polifka JE, Friedman JM. Evolving knowledge of the teratogenicity of medications in human pregnancy. *Am J Med Genet*. 15 août 2011;157(3):175-82.
163. Hardy JR, Leaderer BP, Holford TR, Hall GC, Bracken MB. Safety of medications prescribed before and during early pregnancy in a cohort of 81 975 mothers from the UK General Practice Research Database. *Pharmacoepidem Drug Safe*. août 2006;15(8):555-64.
164. FDA Pregnancy Categories - CHEMM [Internet]. [cité 25 août 2023]. Disponible sur: <https://chemm.hhs.gov/pregnancycategories.htm>
165. Schwarz EB, Maselli J, Norton M, Gonzales R. Prescription of teratogenic medications in United States ambulatory practices. *The American Journal of Medicine*. nov 2005;118(11):1240-9.
166. Schwarz EB, Parisi SM, Handler SM, Koren G, Shevchik G, Fischer GS. Counseling About Medication-Induced Birth Defects with Clinical Decision Support in Primary Care. *Journal of Women's Health*. oct 2013;22(10):817-24.
167. Thorpe PG, Gilboa SM, Hernandez-Diaz S, Lind J, Cragan JD, Briggs G, et al. Medications in the first trimester of pregnancy: most common exposures and critical gaps in understanding fetal risk: FIRST TRIMESTER MEDICATIONS: UNDERSTANDING FETAL RISK. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. sept 2013;22(9):1013-8.

168. Finer LB, Zolna MR. Unintended pregnancy in the United States: incidence and disparities, 2006. *Contraception*. nov 2011;84(5):478-85.
169. Food and Drug Administration. Content and Format of Labeling for Human Prescription Drug and Biological Products Requirements for Pregnancy and Lactation Labeling. may 2008;73(104):30831-30868.
170. Moretti ME, Caprara D, Drehuta I, Yeung E, Cheung S, Federico L, et al. The Fetal Safety of Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers. *Obstetrics and Gynecology International*. 2012;2012:1-6.
171. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Assessment report - Procedure number EMEA/H/A-31/1387. Substances related to valproate. European Medicines Agency [Internet]. Octobre 2014 [cité 3 sept 2023]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/valproate-related-substances-article-31-referral-prac-assessment-report_en.pdf.
172. Ross SA, McCaffery PJ, Drager UC, De Luca LM. Retinoids in Embryonal Development. *Physiological Reviews*. 1 juill 2000;80(3):1021-54.
173. Schaefer C, Peters PWJ, Miller RK. Drugs during pregnancy and lactation: treatment options and risk assessment. 3d Edition. London: Elsevier/Academic Press; 2014. 876 p.
174. van Gelder MMHJ, van Rooij IALM, Miller RK, Zielhuis GA, de Jong-van den Berg LTW, Roeleveld N. Teratogenic mechanisms of medical drugs. *Human Reproduction Update*. 1 juill 2010;16(4):378-94.
175. Bortlik M, Duricova D, Machkova N, Kozeluhova J, Kohout P, Hrdlicka L, et al. Impact of Anti-Tumor Necrosis Factor Alpha Antibodies Administered to Pregnant Women With Inflammatory Bowel Disease on Long-term Outcome of Exposed Children: Inflammatory Bowel Diseases. *mars 2014;20(3):495-501*.
176. Pace LE, Schwarz EB. Balancing Act: Safe and Evidence-Based Prescribing for Women of Reproductive Age. *Womens Health (Lond Engl)*. juill 2012;8(4):415-25.
177. Guo Q, Wang Y, Xu D, Nossent J, Pavlos NJ, Xu J. Rheumatoid arthritis: pathological mechanisms and modern pharmacologic therapies. *Bone Res*. 27 avr 2018;6(1):15.
178. Rendon A, Schäkel K. Psoriasis Pathogenesis and Treatment. *Int J Mol Sci*. 2019 Mar 23;20(6):1475.
179. Chaparro M, Verreth A, Lobaton T, Gravito-Soares E, Julsgaard M, Savarino E, et al. Long-Term Safety of In Utero Exposure to Anti-TNF α Drugs for the Treatment of Inflammatory Bowel Disease: Results from the Multicenter European TEDDY Study. *American Journal of Gastroenterology*. mars 2018;113(3):396-403.
180. Merz WM, Fischer-Betz R, Hellwig K, Lamprecht G, Gembruch U. Pregnancy and autoimmune disease: diseases of the nervous system, connective tissue, and the bowel. *Deutsches Ärzteblatt international* [Internet]. 4 mars 2022 [cité 17 août 2023]; Disponible sur: <https://www.aerzteblatt.de/10.3238/arztebl.m2021.0353>
181. Wieringa JW, Driessen GJ, Van Der Woude CJ. Pregnant women with inflammatory bowel disease: the effects of biologicals on pregnancy, outcome of infants, and the developing immune system. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*. 3 août 2018;12(8):811-8.
182. Luu M, Benzenine E, Doret M, Michiels C, Barkun A, Degand T, et al. Continuous Anti-TNF α Use Throughout Pregnancy: Possible Complications For the Mother But Not for the Fetus. A Retrospective

Cohort on the French National Health Insurance Database (EVASION). *American Journal of Gastroenterology*. nov 2018;113(11):1669-77.

183. Andreoli L, Bertias GK, Agmon-Levin N, Brown S, Cervera R, Costedoat-Chalumeau N, et al. EULAR recommendations for women's health and the management of family planning, assisted reproduction, pregnancy and menopause in patients with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis*. mars 2017;76(3):476-85.

184. Smolen JS, Landewé RBM, Bergstra SA, Kerschbaumer A, Sepriano A, Aletaha D, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update. *Ann Rheum Dis*. janv 2023;82(1):3-18.

185. Selinger CP, Nelson-Piercy C, Fraser A, Hall V, Limdi J, Smith L, et al. IBD in pregnancy: recent advances, practical management. *Frontline Gastroenterol*. mai 2021;12(3):214-24.

186. Vinet É, De Moura C, Pineau CA, Abrahamowicz M, Curtis JR, Bernatsky S. Serious Infections in Rheumatoid Arthritis Offspring Exposed to Tumor Necrosis Factor Inhibitors: A Cohort Study. *Arthritis Rheumatol*. oct 2018;70(10):1565-71.

187. Meyer A, Fermat M, Drouin J, Carbonnel F, Weill A. Drug use for gastrointestinal symptoms during pregnancy: A French nationwide study 2010–2018. Lupattelli A, éditeur. *PLoS ONE*. 22 janv 2021;16(1):e0245854.

188. Maternal mental health [Internet]. [cité 3 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.who.int/teams/mental-health-and-substance-use/promotion-prevention/maternal-mental-health>

189. Stevenson F, Hamilton S, Pinfold V, Walker C, Dare CRJ, Kaur H, et al. Decisions about the use of psychotropic medication during pregnancy: a qualitative study: Table 1. *BMJ Open*. janv 2016;6(1):e010130.

190. Stewart DE. Depression during Pregnancy. *N Engl J Med*. 27 oct 2011;365(17):1605-11.

191. Lupattelli A, Spigset O, Björnsdóttir I, Hämeen-Anttila K, Mårdby AC, Panchaud A, et al. Patterns and factors associated with low adherence to psychotropic medications during pregnancy—a cross-sectional, multinational web-based study: Adherence to Psychotropic Medications during Pregnancy. *Depress Anxiety*. juin 2015;32(6):426-36.

192. Leong C, Raymond C, Château D, Dahl M, Alessi-Severini S, Falk J, et al. Psychotropic Drug Use before, during, and after Pregnancy: A Population-Based Study in a Canadian Cohort (2001-2013). *Can J Psychiatry*. août 2017;62(8):543-50.

193. Robiyanto R, Schuiling-Veninga CCM, Bos JHJ, Hak E, van Puijenbroek EP. Exposure to psychotropic drugs before and during pregnancy: what has changed over the last two decades? *Arch Womens Ment Health*. févr 2023;26(1):39-48.

194. Li Y, Meador KJ. Epilepsy and Pregnancy. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*. févr 2022;28(1):34-54.

195. Epilepsies in children, young people and adults. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2022 Apr 27. PMID: 35700280.

196. Leong C, Mamdani MM, Gomes T, Juurlink DN, Macdonald EM, Yogendran M. Antiepileptic use for epilepsy and nonepilepsy disorders: A population-based study (1998–2013). *Neurology*. 8 mars 2016;86(10):939-46.

197. Charlton R, Garne E, Wang H, Klungsøyr K, Jordan S, Neville A, et al. Antiepileptic drug prescribing before, during and after pregnancy: a study in seven European regions: ANTIEPILEPTIC DRUG PRESCRIBING DURING PREGNANCY. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* nov 2015;24(11):1144-54.
198. Cohen JM, Cesta CE, Furu K, Einarsdóttir K, Gissler M, Havard A, et al. Prevalence trends and individual patterns of antiepileptic drug use in pregnancy 2006-2016: A study in the five Nordic countries, United States, and Australia. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* août 2020;29(8):913-22.
199. Blotière PO, Weill A, Dalichampt M, Billionnet C, Mezzarobba M, Raguideau F, et al. Development of an algorithm to identify pregnancy episodes and related outcomes in health care claims databases: An application to antiepileptic drug use in 4.9 million pregnant women in France. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* juill 2018;27(7):763-70.
200. Raul A, Jorge M, Edgar T, Victor C. Asthma and pregnancy prevalence in a developing country and their mortality outcomes. *J Pulmonol Respir Res.* 6 sept 2021;5(1):088-93.
201. Flores KF, Bandoli G, Chambers CD, Schatz M, Palmsten K. Asthma prevalence among women aged 18 to 44 in the United States: National health and nutrition examination survey 2001–2016. *Journal of Asthma.* 2 juill 2020;57(7):693-702.
202. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. [Internet]. Global Initiative for Asthma; 2022 [cité le 16 août 2023]. Disponible sur <https://ginasthma.org/gina-reports/>.
203. Charlton RA, Hutchison A, Davis KJ, de Vries CS. Asthma Management in Pregnancy. Middleton P, éditeur. *PLoS ONE.* 4 avr 2013;8(4):e60247.
204. Rejnö G, Lundholm C, Gong T, Larsson K, Saltvedt S, Almqvist C. Asthma during Pregnancy in a Population-Based Study - Pregnancy Complications and Adverse Perinatal Outcomes. Laine K, éditeur. *PLoS ONE.* 20 août 2014;9(8):e104755.
205. Charlton RA, Pierini A, Klungsøyr K, Neville AJ, Jordan S, de Jong-van den Berg LTW, et al. Asthma medication prescribing before, during and after pregnancy: a study in seven European regions. *BMJ Open.* janv 2016;6(1):e009237.
206. Davies G, Jordan S, Thayer D, Tucker D, Humphreys I. Medicines prescribed for asthma, discontinuation and perinatal outcomes, including breastfeeding: A population cohort analysis. Wilunda C, éditeur. *PLoS ONE.* 9 déc 2020;15(12):e0242489.
207. Beau AB, Didier A, Hurault-Delarue C, Montastruc JL, Lacroix I, Damase-Michel C. Prescription of asthma medications before and during pregnancy in France: An observational drug study using the EFEMERIS database. *Journal of Asthma.* 16 mars 2017;54(3):258-64.
208. Cho NH, Shaw JE, Karuranga S, Huang Y, da Rocha Fernandes JD, Ohlrogge AW, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Research and Clinical Practice.* avr 2018;138:271-81.
209. McMicking J, Lam A. Epidemiology and Classification of Diabetes in Pregnancy. In: Maternal medical health and disorders in pregnancy [Internet]. *Glob. libr. women's med.* 2021. (The Continuous Textbook of Women's Medicine Series – Obstetrics Module; vol. 8). Disponible sur: 10.3843/GLOWM.416413
210. Murphy HR, Howgate C, O'Keefe J, Myers J, Morgan M, Coleman MA, et al. Characteristics and outcomes of pregnant women with type 1 or type 2 diabetes: a 5-year national population-based cohort study. *The Lancet Diabetes & Endocrinology.* mars 2021;9(3):153-64.

211. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. 15. Management of Diabetes in Pregnancy: *Standards of Care in Diabetes—2023*. *Diabetes Care*. 1 janv 2023;46(Supplement_1):S254-66.
212. Cesta CE, Cohen JM, Pazzagli L, Bateman BT, Bröms G, Einarsdóttir K, et al. Antidiabetic medication use during pregnancy: an international utilization study. *BMJ Open Diab Res Care*. nov 2019;7(1):e000759.
213. Gerbier E, Favre G, Maisonneuve E, Ceulemans M, Winterfeld U, Dao K, et al. Antidiabetic Medication Utilisation before and during Pregnancy in Switzerland between 2012 and 2019: An Administrative Claim Database from the MAMA Cohort. Infante M, éditeur. *Journal of Diabetes Research*. 10 mai 2023;2023:1-12.
214. Bisson D, Newell S, Laxton C, on behalf of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Antenatal and Postnatal Analgesia. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2019;126(4):e114-24.
215. Twigg MJ, Lupattelli A, Nordeng H. Women's beliefs about medication use during their pregnancy: a UK perspective. *Int J Clin Pharm*. août 2016;38(4):968-76.
216. Pain management in pregnancy – UKTIS [Internet]. [cité 25 août 2023]. Disponible sur: <https://uktis.org/monographs/pain-management-in-pregnancy/>
217. Allegaert K, Mian P, Lapillonne A, Anker JN. Maternal paracetamol intake and fetal ductus arteriosus constriction or closure: a case series analysis. *Br J Clin Pharmacol*. janv 2019;85(1):245-51.
218. Alemany S, Avella-García C, Liew Z, García-Esteban R, Inoue K, Cadman T, et al. Prenatal and postnatal exposure to acetaminophen in relation to autism spectrum and attention-deficit and hyperactivity symptoms in childhood: Meta-analysis in six European population-based cohorts. *Eur J Epidemiol*. oct 2021;36(10):993-1004.
219. Shaheen SO, Lundholm C, Brew BK, Almqvist C. Prescribed analgesics in pregnancy and risk of childhood asthma. *Eur Respir J*. mai 2019;53(5):1801090.
220. American College of Obstetricians and Gynecologists. Opioid Use and Opioid Use Disorder in Pregnancy. ACOG Committee Opinion. Aug 2017;711:1-14. (711).
221. Desai RJ, Huybrechts KF, Hernandez-Diaz S, Mogun H, Patorno E, Kaltenbach K, et al. Exposure to prescription opioid analgesics in utero and risk of neonatal abstinence syndrome: population based cohort study. *BMJ*. 14 mai 2015;350(may14 1):h2102-h2102.
222. Gerbier E, Graber SM, Rauch M, Marxer CA, Meier CR, Baud D, et al. Use of drugs to treat symptoms and acute conditions during pregnancy in outpatient care in Switzerland between 2014 and 2018: analysis of Swiss healthcare claims data. *Swiss Med Wkly*. 28 nov 2021;151(4748):w30048.
223. Ystrom E, Gustavson K, Brandlistuen RE, Knudsen GP, Magnus P, Susser E, et al. Prenatal Exposure to Acetaminophen and Risk of ADHD. *Pediatrics*. 1 nov 2017;140(5):e20163840.
224. Liew Z, Ritz B, Rebordosa C, Lee PC, Olsen J. Acetaminophen Use During Pregnancy, Behavioral Problems, and Hyperkinetic Disorders. *JAMA Pediatr*. 1 avr 2014;168(4):313.
225. Nezvalová-Henriksen K, Spigset O, Nordeng H. Effects of ibuprofen, diclofenac, naproxen, and piroxicam on the course of pregnancy and pregnancy outcome: a prospective cohort study. *BJOG*. juill 2013;120(8):948-59.
226. Black E, Khor KE, Kennedy D, Chutatape A, Sharma S, Vancaillie T, et al. Medication Use and Pain Management in Pregnancy: A Critical Review. *Pain Pract*. nov 2019;19(8):875-99.

227. ANSM [Internet]. [cité 25 août 2023]. Dossier thématique - Traitement de la douleur durant la grossesse. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/medicaments-et-grossesse/traitement-de-la-douleur-durant-la-grossesse>
228. Kourtis AP, Read JS, Jamieson DJ. Pregnancy and Infection. *N Engl J Med*. 5 juin 2014;370(23):2211-8.
229. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 20 sept 2023]. Choix et durée de l'antibiothérapie : Femme enceinte : colonisation urinaire et cystite. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2722927/fr/choix-et-duree-de-l-antibiotherapie-femme-enceinte-colonisation-urinaire-et-cystite
230. Antibioguide version 9 [Internet]. Association AntibioEst; 2019 [cité 20 sept 2023]. Disponible sur: https://www.antibioest.org/wp-content/files/2019/03/Antibioguide_V9-d%C3%A9f.-1-1.pdf [Internet]. [cité 20 sept 2023]. Disponible sur: https://www.antibioest.org/wp-content/files/2019/03/Antibioguide_V9-d%C3%A9f.-1-1.pdf
231. Broe A, Pottegård A, Lamont R, Jørgensen J, Damkier P. Increasing use of antibiotics in pregnancy during the period 2000-2010: prevalence, timing, category, and demographics. *BJOG: Int J Obstet Gy*. juill 2014;121(8):988-96.
232. Valent F, Gongolo F, Deroma L, Zanier L. Prescription of systemic antibiotics during pregnancy in primary care in Friuli Venezia Giulia, Northeastern Italy. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 22 janv 2015;28(2):210-5.
233. Nakitanda AO, Kieler H, Odsbu I, Rhedin S, Almqvist C, Pasternak B, et al. In-utero antibiotic exposure and subsequent infections in infancy: a register-based cohort study with sibling analysis. *American Journal of Obstetrics & Gynecology MFM*. avr 2023;5(4):100860.
234. de Jonge L, Bos HJ, van Langen IM, de Jong-van den Berg LTW, Bakker MK. Antibiotics prescribed before, during and after pregnancy in the Netherlands: a drug utilization study: ANTIBIOTICS PRESCRIBED BEFORE, IN AND AFTER PREGNANCY. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. janv 2014;23(1):60-8.
235. Amann U, Egen-Lappe V, Strunz-Lehner C, Hasford J. Antibiotics in pregnancy: analysis of potential risks and determinants in a large German statutory sickness fund population. *Pharmacoepidem Drug Safe*. mai 2006;15(5):327-37.
236. Tubiana S, Sibiude J, Herlemont P, Drouin J, Picone O, Duval X, Weill A, Zureik M, Dray-Spira R. Trends in anti-infective use during pregnancy in France between 2010 and 2019: a nationwide population-based study. *Br J Clin Pharmacol*. 2023 May;89(5):1629-1639.
237. Consommation d'antibiotiques en secteur de ville en France de 2009 à 2019. Synthèse des indicateurs mis en ligne sur Géodes. 2009;
238. Hider-Mlynarz K, Betansedi CO, Dhanani A, Pellanne I, Baril L, Vella P. Ce rapport a été rédigé par : 2000;
239. Caron F, Galperine T, Flateau C, Azria R, Bonacorsi S, Bruyère F, et al. Practice guidelines for the management of adult community-acquired urinary tract infections. *Médecine et Maladies Infectieuses*. août 2018;48(5):327-58.
240. EMA. European Medicines Agency. 2023 [cité 25 août 2023]. Fluoroquinolone antibiotics: reminder of measures to reduce the risk long-lasting, disabling and potentially irreversible side effects. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/news/fluoroquinolone-antibiotics-reminder-measures-reduce-risk-long-lasting-disabling-potentially>

241. Zielinski R, Searing K, Deibel M. Gastrointestinal Distress in Pregnancy: Prevalence, Assessment, and Treatment of 5 Common Minor Discomforts. *Journal of Perinatal & Neonatal Nursing*. janv 2015;29(1):23-31.
242. Ali RAR, Hassan J, Egan LJ. Review of recent evidence on the management of heartburn in pregnant and breastfeeding women. *BMC Gastroenterol*. déc 2022;22(1):219.
243. ACOG Practice Bulletin No. 189: Nausea And Vomiting Of Pregnancy. *Obstetrics & Gynecology*. janv 2018;131(1):e15-30.
244. Prise en charge des nausées et vomissements gravidiques et de l'hyperémèse gravidique [Internet]. Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français; 2022 [cité 20 sept 2023]. Disponible sur: https://gynerisq.fr/bibliotheque_docs/2022_cngof_prise-en-charge-des-nausees-et-vomissements-gravidiques-et-de-lhyperemese-gravidique/.
245. SNFCP [Internet]. 2021 [cité 20 sept 2023]. Constipation et grossesse » SNFCP. Disponible sur: <https://www.snfcf.org/informations-maladies/pathologie-anale-grossesses-et-accouchement/constipation-et-grossesse/>
246. Tuppin P, Rivière S, Deutsch D, Gastaldi-Menager C, Sabaté JM. Burden of drug use for gastrointestinal symptoms and functional gastrointestinal disorders in France: a national study using reimbursement data for 57 million inhabitants. *Therap Adv Gastroenterol*. janv 2019;12:175628481985379.
247. Supplémentations pendant la grossesse [Internet]. Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français; 1997 [cité 20 sept 2023]. Disponible sur: http://www.cngof.asso.fr/data/RCP/grossesse_supplementations.pdf.
248. Gagne JJ, Maio V, Berghella V, Louis DZ, Gonnella JS. Prescription drug use during pregnancy: a population-based study in Regione Emilia-Romagna, Italy. *Eur J Clin Pharmacol*. nov 2008;64(11):1125-32.
249. Casanueva E, Viteri FE. Iron and Oxidative Stress in Pregnancy. *The Journal of Nutrition*. mai 2003;133(5):1700S-1708S.
250. ANSM [Internet]. [cité 25 août 2023]. Dossier thématique - Vaccination et grossesse. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/medicaments-et-grossesse/vaccination-et-grossesse>
251. CDC. Centers for Disease Control and Prevention. 2023 [cité 25 août 2023]. Vaccines During and After Pregnancy. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/vaccines/pregnancy/vacc-during-after.html>
252. Vargesson N. Thalidomide-induced teratogenesis: history and mechanisms. *Birth Defects Res C Embryo Today*. 2015 Jun;105(2):140-56.
253. Hoover RN, Adam E, Colton T, Hartge P, Hatch EE, Herbst AL, et al. Adverse Health Outcomes in Women Exposed In Utero to Diethylstilbestrol. *n engl j med*. 2011;
254. Content and format of labeling for human prescription drugs; pregnancy labeling; public hearing--FDA. Notice of public hearing; request for comments. *Fed Regist*. 31 juill 1997;62(147):41061-3.
255. History of Women's Participation in Clinical Research | Office of Research on Women's Health [Internet]. [cité 3 sept 2023]. Disponible sur: <https://orwh.od.nih.gov/toolkit/recruitment/history>

256. Content and Format of Labeling for Human Prescription Drug and Biological Products; Requirements for Pregnancy and Lactation Labeling; Final Rule.
257. Pregnancy and Lactation Labeling (Drugs) Final Rule [Internet]. Food and Drug Administration. 2014 [cité 3 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.fda.gov/drugs/labeling-information-drug-products/pregnancy-and-lactation-labeling-drugs-final-rule>.
258. Ren Z, Bremer AA, Pawlyk AC. Drug development research in pregnant and lactating women. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. juill 2021;225(1):33-42.
259. McKiever M, Frey H, Costantine MM. Challenges in conducting clinical research studies in pregnant women. *J Pharmacokinet Pharmacodyn*. août 2020;47(4):287-93.
260. Bleyl SB, Schoenwolf GC. What Is the Timeline of Important Events During Pregnancy that May Be Disrupted by a Teratogenic Exposure?
261. Selevan SG, Kimmel CA, Mendola P. Identifying Critical Windows of Exposure for Children's Health. *Environmental Health Perspectives*. 2000;108.
262. Briggs GG, Freeman RK, Towers CV, Forinash AB. *Drugs in pregnancy and lactation: a reference guide to fetal and neonatal risk*. Eleventh edition. Philadelphia, PA Baltimore New York London Buenos Aires Hong Kong Sydney Tokyo: Wolters Kluwer; 2017. 1646 p.
263. Convertino I, Sansone AC, Marino A, Galiulo MT, Mantarro S, Antonioli L, et al. Neonatal Adaptation Issues After Maternal Exposure to Prescription Drugs: Withdrawal Syndromes and Residual Pharmacological Effects. *Drug Saf*. oct 2016;39(10):903-24.
264. Benevent J, Araujo M, Hurault-Delarue C, Montastruc JL, Sommet A, Lacroix I, et al. Pharmacoepidemiology in pregnancy. *Therapies*. avr 2019;74(2):289-300.
265. Council for International Organizations of Medical Sciences, éditeur. *Practical aspects of signal detection in pharmacovigilance: report of CIOMS Working Group VIII*. Geneva: CIOMS; 2010. 143 p.
266. Arnaud M, Bégaud B, Thurin N, Moore N, Pariente A, Salvo F. Methods for safety signal detection in healthcare databases: a literature review. *Expert Opinion on Drug Safety*. 3 juin 2017;16(6):721-32.
267. Huybrechts KF, Bateman BT, Hernández-Díaz S. Use of real-world evidence from healthcare utilization data to evaluate drug safety during pregnancy. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. juill 2019;28(7):906-22.
268. Ehrenstein V. Medical databases in studies of drug teratogenicity: methodological issues. *CLEP*. mars 2010;37.
269. Wakabayashi Y, Eitoku M, Suganuma N. Characterization and selection of Japanese electronic health record databases used as data sources for non-interventional observational studies. *BMC Med Inform Decis Mak*. déc 2021;21(1):167.
270. Centre UM. The WHO Programme for International Drug Monitoring [Internet]. [cité 25 août 2023]. Disponible sur: <https://who-umc.org/about-the-who-programme-for-international-drug-monitoring/>
271. Regulation (EU) No 1235/2010 of the European Parliament and of the Council of 15 December 2010 amending, as regards pharmacovigilance of medicinal products for human use, Regulation (EC) No 726/2004 laying down Community procedures for the authorisation and supervision of medicinal products for human and veterinary use and establishing a European Medicines Agency, and Regulation (EC) No 1394/2007 on advanced therapy medicinal productsText with EEA relevance.

272. Sous-section 3 : Obligations de signalement. (Articles R5121-170 à R5121-177) - Légifrance [Internet]. [cité 25 août 2023]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/section_lc/LEGITEXT000006072665/LEGISCTA000006196561/2004-08-08
273. Bonnes Pratiques de Pharmacovigilance [Internet]. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de Santé. 2018 [cité 25 août 2023]. Disponible sur: https://www.rfcrpv.fr/wp-content/uploads/2017/02/BPPV-fevrier_2018.pdf.
274. Andrews EB, Moore N, éditeurs. Mann's pharmacovigilance. Third edition. Chichester, West Sussex, UK ; Hoboken, NJ: Wiley Blackwell; 2014. 1 p.
275. The French Network of Pharmacovigilance Centres, Berbain T, Pariente A, Miremont-Salamé G, Grandvillain A, Micallef J, et al. Contribution of Causality Assessment for an Automated Detection of Safety Signals: An Example Using the French Pharmacovigilance Database. *Drug Saf.* mars 2020;43(3):243-53.
276. Tisseyre M, Rasmussen C, Garon-Czml J, Atzenhoffer M, Guillevin L, Salem JE, et al. Drug-induced IgA vasculitis in children and adults: Revisiting drug causality using a dual pharmacovigilance-based approach. *Autoimmunity Reviews.* janv 2021;20(1):102707.
277. Balon M, Tessier S, Damase-Michel C, Cottin J, Lambert A, Thompson MA, et al. Adverse drug reactions in pregnant women: Do they differ from those in non-pregnant women of childbearing age? *Therapies.* mars 2023;78(2):165-73.
278. Faillie JL. Les études cas–non cas : principe, méthodes, biais et interprétations. *Therapies.* mai 2018;73(3):247-55.
279. Koutkias VG, Jaulent MC. Computational Approaches for Pharmacovigilance Signal Detection: Toward Integrated and Semantically-Enriched Frameworks. *Drug Saf.* mars 2015;38(3):219-32.
280. de Boissieu P, Kanagaratnam L, Abou Taam M, Roux MP, Dramé M, Trenque T. Notoriety bias in a database of spontaneous reports: the example of osteonecrosis of the jaw under bisphosphonate therapy in the French national pharmacovigilance database: NOTORIETY BIAS AND SPONTANEOUS REPORT IN PHARMACOVIGILANCE. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* sept 2014;23(9):989-92.
281. Wisniewski AFZ, Bate A, Bousquet C, Brueckner A, Candore G, Juhlin K, et al. Good Signal Detection Practices: Evidence from IMI PROTECT. *Drug Saf.* juin 2016;39(6):469-90.
282. Hazell L, Shakir SAW. Under-Reporting of Adverse Drug Reactions. *Drug Safety.* 2006;
283. Research C for DE and. FDA. FDA; 2019 [cité 18 janv 2024]. Questions and Answers on FDA's Adverse Event Reporting System (FAERS). Disponible sur: <https://www.fda.gov/drugs/surveillance/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers>
284. Screening for adverse reactions in Eudravigilance. European Medicines Agency [Internet]. [cité 18 janv 2024]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/screening-adverse-reactions-eudravigilance_en.pdf
285. Huybrechts KF, Bateman BT, Hernández-Díaz S. Use of real-world evidence from healthcare utilization data to evaluate drug safety during pregnancy. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* juill 2019;28(7):906-22.
286. Commissioner O of the. Pregnancy Registries. FDA [Internet]. 6 avr 2020 [cité 26 août 2023]; Disponible sur: <https://www.fda.gov/science-research/womens-health-research/pregnancy-registries>

287. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) - Product- or Population-Specific Considerations III: Pregnant and breastfeeding women.
288. Illamola SM, Bucci-Rechtweg C, Costantine MM, Tsilou E, Sherwin CM, Zajicek A. Inclusion of pregnant and breastfeeding women in research - efforts and initiatives. *Br J Clin Pharmacol*. févr 2018;84(2):215-22.
289. Benevent J, Montastruc F, Damase-Michel C. The importance of pharmacoepidemiology in pregnancy-implications for safety. *Expert Opinion on Drug Safety*. 3 oct 2017;16(10):1181-90.
290. UK Epilepsy & Pregnancy [Internet]. [cité 26 août 2023]. Disponible sur: <http://www.epilepsyandpregnancy.co.uk/>
291. AED – The North American AED (Antiepileptic Drug) Pregnancy Registry [Internet]. [cité 26 août 2023]. Disponible sur: <https://www.aedpregnancyregistry.org/>
292. EURAP [Internet]. [cité 26 août 2023]. EURAP - International Registry of Antiepileptic Drugs and Pregnancy. Disponible sur: <https://eurapinternational.org/>
293. Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, Craig J, Lindhout D, Perucca E, et al. Comparative risk of major congenital malformations with eight different antiepileptic drugs: a prospective cohort study of the EURAP registry. *The Lancet Neurology*. juin 2018;17(6):530-8.
294. Holmes LB. The AED (Antiepileptic Drug) Pregnancy Registry: A 6-Year Experience. *Arch Neurol*. 1 mai 2004;61(5):673.
295. Mawhinney E, Craig J, Morrow J, Russell A, Smithson WH, Parsons L, et al. Levetiracetam in pregnancy: Results from the UK and Ireland epilepsy and pregnancy registers. *Neurology*. 22 janv 2013;80(4):400-5.
296. European Platform on Rare Disease Registration [Internet]. [cité 26 août 2023]. Disponible sur: <https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu>
297. Nilsen RM, Vollset SE, Gjessing HK, Skjaerven R, Melve KK, Schreuder P, et al. Self-selection and bias in a large prospective pregnancy cohort in Norway. *Paediatric and Perinatal Epidemiology*. nov 2009;23(6):597-608.
298. Sinclair S, Cunnington M, Messenheimer J, Weil J, Cragan J, Lowensohn R, et al. Advantages and problems with pregnancy registries: observations and surprises throughout the life of the International Lamotrigine Pregnancy Registry: INTERNATIONAL PREGNANCY REGISTRY OBSERVATIONS. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. août 2014;23(8):779-86.
299. 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*. juin 2017;4(2):106-16.
300. Huybrechts KF, Kulldorff M, Hernández-Díaz S, Bateman BT, Zhu Y, Mogun H, et al. Active Surveillance of the Safety of Medications Used During Pregnancy. *American Journal of Epidemiology*. 1 juin 2021;190(6):1159-68.
301. Margulis AV, Abou-Ali A, Strazzeri MM, Ding Y, Kuyateh F, Frimpong EY, et al. Use of selective serotonin reuptake inhibitors in pregnancy and cardiac malformations: a propensity-score matched cohort in CPRD: SSRIS AND CARDIAC MALFORMATIONS. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. sept 2013;22(9):942-51.
302. den Heijer CDJ, Hoebe CIPA, Driessen JHM, Wolffs P, van den Broek IVF, Hoenderboom BM, et al. Chlamydia trachomatis and the Risk of Pelvic Inflammatory Disease, Ectopic Pregnancy, and Female

Infertility: A Retrospective Cohort Study Among Primary Care Patients. *Clinical Infectious Diseases*. 15 oct 2019;69(9):1517-25.

303. Campbell J, Bhaskaran K, Thomas S, Williams R, McDonald HI, Minassian C. Investigating the optimal handling of uncertain pregnancy episodes in the CPRD GOLD Pregnancy Register: a methodological study using UK primary care data. *BMJ Open*. févr 2022;12(2):e055773.

304. Wettermark B, Zoëga H, Furu K, Korhonen M, Hallas J, Nørgaard M, et al. The Nordic prescription databases as a resource for pharmacoepidemiological research-a literature review: NORDIC PRESCRIPTION DATABASES AS A RESOURCE. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. juill 2013;22(7):691-9.

305. Wallach Kildemoes H, Toft Sørensen H, Hallas J. The Danish National Prescription Registry. *Scand J Public Health*. juill 2011;39(7_suppl):38-41.

306. Aarnio E, Huupponen R, Martikainen JE, Korhonen MJ. First insight to the Finnish nationwide electronic prescription database as a data source for pharmacoepidemiology research. *Research in Social and Administrative Pharmacy*. avr 2020;16(4):553-9.

307. Bröms G, Kieler H, Ekblom A, Gissler M, Hellgren K, Leinonen MK, et al. Paediatric infections in the first 3 years of life after maternal anti-TNF treatment during pregnancy. *Aliment Pharmacol Ther*. sept 2020;52(5):843-54.

308. Miller JE, Wu C, Pedersen LH, de Klerk N, Olsen J, Burgner DP. Maternal antibiotic exposure during pregnancy and hospitalization with infection in offspring: a population-based cohort study. *International Journal of Epidemiology*. 1 avr 2018;47(2):561-71.

309. Charlton RA, Neville AJ, Jordan S, Pierini A, Damase-Michel C, Klungsøyr K, et al. Healthcare databases in Europe for studying medicine use and safety during pregnancy. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. juin 2014;23(6):586-94.

310. Donohue JM, Cole ES, James CV, Jarlenski M, Michener JD, Roberts ET. The US Medicaid Program: Coverage, Financing, Reforms, and Implications for Health Equity. *JAMA*. 20 sept 2022;328(11):1085.

311. Cea-Soriano L, García Rodríguez LA, Fernández Cantero O, Hernández-Díaz S. Challenges of using primary care electronic medical records in the UK to study medications in pregnancy: ELECTRONIC RECORDS TO STUDY PREGNANCY MEDICATION. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. sept 2013;22(9):977-85.

312. Larcin L, Lona M, Karakaya G, Van Espen A, Damase-Michel C, Kirakoya-Samadoulougou F. Using administrative healthcare database records to study trends in prescribed medication dispensed during pregnancy in Belgium from 2003 to 2017. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. sept 2021;30(9):1224-32.

313. Bérard A, Sheehy O. The Quebec Pregnancy Cohort – Prevalence of Medication Use during Gestation and Pregnancy Outcomes. Croy A, éditeur. *PLoS ONE*. 4 avr 2014;9(4):e93870.

314. Tuppin P, Rudant J, Constantinou P, Gastaldi-Ménager C, Rachas A, de Roquefeuil L, et al. Value of a national administrative database to guide public decisions: From the système national d'information interrégimes de l'Assurance Maladie (SNIIRAM) to the système national des données de santé (SNDS) in France. *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique*. oct 2017;65:S149-67.

315. SNDS ce qu'il faut savoir [Internet]. Santé Publique France. 2021 [cité 26 août 2023]. Disponible sur: https://documentation-snds.health-data-hub.fr/files/Sante_publicque_France/2021-10-SpF-SNDS-ce-quil-faut-savoir-v3-MPL-2.0.pdf.

316. Présentation du SNDS [Internet]. [cité 26 août 2023]. Disponible sur: <https://assurance-maladie.ameli.fr/etudes-et-donnees/en-savoir-plus-snds/presentation-systeme-national-donnees-sante-snds>
317. De Roquefeuil L, Studer A, Neumann A, Merlière Y. L'échantillon généraliste de bénéficiaires : représentativité, portée et limites: Pratiques et Organisation des Soins. 1 sept 2009;Vol. 40(3):213-23.
318. Comment accéder au SNDS ? | Documentation du SNDS & SNDS OMOP [Internet]. [cité 21 sept 2023]. Disponible sur: <https://documentation-snds.health-data-hub.fr/snds/introduction/03-acces-snds.html#les-acces-permanents>
319. LOI n° 2016-41 du 26 janvier 2016 de modernisation de notre système de santé (1). 2016-41 janv 26, 2016.
320. Accueil | CépiDc [Internet]. [cité 26 août 2023]. Disponible sur: <https://www.cepiddc.inserm.fr/>
321. 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.* août 2017;26(8):954-62.
322. Dubost CL, Leduc A. EDP-Santé [Internet]. 2020 [cité 21 sept 2023]. Disponible sur: https://www.casd.eu/wp/wp-content/uploads/edp-sante_dd_pour_bat1-pour_mise_en_ligne.pdf [Internet]. [cité 21 sept 2023]. Disponible sur: https://www.casd.eu/wp/wp-content/uploads/edp-sante_dd_pour_bat1-pour_mise_en_ligne.pdf
323. Cartographie des pathologies et des dépenses de l'Assurance Maladie - méthode de repérage [Internet] Caisse Nationale de l'Assurance Maladie. 2021 [cité 21 sept 2023]. Disponible sur: <https://assurance-maladie.ameli.fr/etudes-et-donnees/par-theme/pathologies/cartographie-assurance-maladie>.
324. CCAM en ligne - CCAM [Internet]. [cité 26 août 2023]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/accueil-de-la-ccam/index.php>
325. Guide méthodologique MCO 2022 [Internet]. Agence Technique de l'Information sur l'Hospitalisation. 2022 [cité 26 août 2023]. Disponible sur: <https://www.atih.sante.fr/guide-methodologique-mco-2022>.
326. Manuel des GHM - version définitive 2021 [Internet]. Agence Technique de l'Information sur l'Hospitalisation. 2021 [cité 26 août 2023]. Disponible sur: <https://www.atih.sante.fr/manuel-des-ghm-version-definitive-2021>.
327. Aide à l'utilisation des informations de chaînage [Internet]. Agence Technique de l'Information sur l'Hospitalisation. 2017 [cité 26 août 2023]. Disponible sur: <https://www.atih.sante.fr/aide-lutilisation-des-informations-de-chainage>.
328. Chaînage Mère-enfant | Documentation du SNDS & SNDS OMOP [Internet]. [cité 26 août 2023]. Disponible sur: https://documentation-snds.health-data-hub.fr/snds/fiches/cha%C3%AEnage_m%C3%A8re_enfant.html#le-numero-anonyme-mere-enfant
329. Guide d'utilisation du système national des données de santé pour la surveillance et l'observation épidémiologiques [Internet]. Santé Publique France. 2023 [cité 26 août 2023]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/docs/guide-d-utilisation-du-systeme-national-des-donnees-de-sante>.
330. CMU-C, ACS, CSS | Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques [Internet]. [cité 26 août 2023]. Disponible sur: <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/cmu-c-accs-css>

331. Prévalence et incidence des affections de longue durée (ALD) [Internet] Caisse Nationale de l'Assurance Maladie. 2021 [cité 21 sept 2023]. Disponible sur: <https://assurance-maladie.ameli.fr/etudes-et-donnees/prevalence-beneficiaires-ald>.
332. NGAP - Nomenclature générale des actes professionnels | Documentation du SNDS & SNDS OMOP [Internet]. [cité 26 août 2023]. Disponible sur: <https://documentation-snds.health-data-hub.fr/snds/glossaire/ngap.html>
333. Interruptions volontaires de grossesse | Documentation du SNDS & SNDS OMOP [Internet]. [cité 26 août 2023]. Disponible sur: <https://documentation-snds.health-data-hub.fr/snds/fiches/ivg.html>
334. Grzeskowiak LE, Gilbert AL, Morrison JL. Methodological challenges in using routinely collected health data to investigate long-term effects of medication use during pregnancy. *Therapeutic Advances in Drug Safety*. févr 2013;4(1):27-37.
335. Margulis AV, Palmsten K, Andrade SE, Charlton RA, Hardy JR, Cooper WO, et al. Beginning and duration of pregnancy in automated health care databases: review of estimation methods and validation results: PREGNANCY BEGINNING AND DURATION IN AUTOMATED DATA. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. avr 2015;24(4):335-42.
336. Kesmodel US. Information bias in epidemiological studies with a special focus on obstetrics and gynecology. *Acta Obstet Gynecol Scand*. avr 2018;97(4):417-23.
337. Ross KR, Teague WG, Gaston BM. Life Cycle of Childhood Asthma. *Clinics in Chest Medicine*. mars 2019;40(1):125-47.
338. Tsao NW, Sayre EC, Hanley G, Sadatsafavi M, Lynd LD, Marra CA, et al. Risk of preterm delivery and small-for-gestational-age births in women with autoimmune disease using biologics before or during pregnancy: a population-based cohort study. *Ann Rheum Dis*. 1 mars 2018;annrheumdis-2018-213023.
339. Korpela K, Dikareva E, Hanski E, Kolho KL, de Vos WM, Salonen A. Cohort profile: Finnish Health and Early Life Microbiota (HELMi) longitudinal birth cohort. *BMJ Open*. juin 2019;9(6):e028500.
340. Gonzalez-Perez G, Hicks AL, Tekieli TM, Radens CM, Williams BL, Lamousé-Smith ESN. Maternal Antibiotic Treatment Impacts Development of the Neonatal Intestinal Microbiome and Antiviral Immunity. *The Journal of Immunology*. 1 mai 2016;196(9):3768-79.
341. Collado MC, Rautava S, Aakko J, Isolauri E, Salminen S. Human gut colonisation may be initiated in utero by distinct microbial communities in the placenta and amniotic fluid. *Sci Rep*. 22 mars 2016;6(1):23129.
342. Rutayisire E, Huang K, Liu Y, Tao F. The mode of delivery affects the diversity and colonization pattern of the gut microbiota during the first year of infants' life: a systematic review. *BMC Gastroenterol*. déc 2016;16(1):86.
343. Kim H, Choe YJ, Cho H, Heo JS. Effect of Prenatal Antibiotic Exposure on Neonatal Outcomes of Preterm Infants. *Pediatr Infect Vaccine*. 2021;28(3):149.
344. Cunha AJLA, Santos AC, Medronho RA, Barros H. Use of antibiotics during pregnancy is associated with infection in children at four years of age in Portugal. *Acta Paediatr*. juin 2021;110(6):1911-5.

345. Kim JH, Lee J, Kim DH, Park JY, Lee H, Kang HG, et al. Maternal antibiotic exposure during pregnancy is a risk factor for community-acquired urinary tract infection caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria in infants. *Pediatr Nephrol.* janv 2022;37(1):163-70.
346. Glasgow TS, Young PC, Wallin J, Kwok C, Stoddard G, Firth S, et al. Association of Intrapartum Antibiotic Exposure and Late-Onset Serious Bacterial Infections in Infants. *Pediatrics.* 1 sept 2005;116(3):696-702.
347. Wright AJ, Unger S, Coleman BL, Lam PP, McGeer AJ. Maternal Antibiotic Exposure and Risk of Antibiotic Resistance in Neonatal Early-onset Sepsis: A Case-Cohort Study. *Pediatric Infectious Disease Journal.* nov 2012;31(11):1206-8.
348. Pedersen TM, Stokholm J, Thorsen J, Mora-Jensen ARC, Bisgaard H. Antibiotics in Pregnancy Increase Children's Risk of Otitis Media and Ventilation Tubes. *The Journal of Pediatrics.* avr 2017;183:153-158.e1.
349. Ukah UV, Aibibula W, Platt RW, Dayan N, Reynier P, Filion KB. Time-related biases in perinatal pharmacoepidemiology: A systematic review of observational studies. *Pharmacoepidemiology and Drug.* déc 2022;31(12):1228-41.
350. Sahli L, Lapeyre-Mestre M, Derumeaux H, Moulis G. Positive predictive values of selected hospital discharge diagnoses to identify infections responsible for hospitalization in the French national hospital database. *Pharmacoepidemiology and Drug.* juill 2016;25(7):785-9.
351. Meyer A, Neumann A, Drouin J, Weill A, Carbonnel F, Dray-Spira R. Benefits and Risks Associated With Continuation of Anti-Tumor Necrosis Factor After 24 Weeks of Pregnancy in Women With Inflammatory Bowel Disease: A Nationwide Emulation Trial. *Ann Intern Med.* oct 2022;175(10):1374-82.
352. Prevention of Group B Streptococcal Early-Onset Disease in Newborns. 2020;135(2).
353. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). Antibiotics for Early-Onset Neonatal Infection: Antibiotics for the Prevention and Treatment of Early-Onset Neonatal Infection. London: RCOG Press; 2012 Aug.
354. Albrecht M, Arck PC. Vertically Transferred Immunity in Neonates: Mothers, Mechanisms and Mediators. *Front Immunol.* 31 mars 2020;11:555.
355. Levy O. Innate immunity of the newborn: basic mechanisms and clinical correlates. *Nat Rev Immunol.* mai 2007;7(5):379-90.
356. Zhou P, Zhou Y, Liu B, Jin Z, Zhuang X, Dai W, et al. Perinatal Antibiotic Exposure Affects the Transmission between Maternal and Neonatal Microbiota and Is Associated with Early-Onset Sepsis. Bradford PA, éditeur. *mSphere.* 26 févr 2020;5(1):e00984-19.
357. Jess T, Morgen CS, Harpsøe MC, Sørensen TIA, Ajslev TA, Antvorskov JC, et al. Antibiotic use during pregnancy and childhood overweight: A population-based nationwide cohort study. *Sci Rep.* 8 août 2019;9(1):11528.
358. Nyangahu DD, Lennard KS, Brown BP, Darby MG, Wendoh JM, Havyarimana E, et al. Disruption of maternal gut microbiota during gestation alters offspring microbiota and immunity. *Microbiome.* déc 2018;6(1):124.
359. Romano-Keeler J, Weitkamp JH. Maternal influences on fetal microbial colonization and immune development. *Pediatr Res.* janv 2015;77(1-2):189-95.

360. Mueller NT, Bakacs E, Combellick J, Grigoryan Z, Dominguez-Bello MG. The infant microbiome development: mom matters. *Trends in Molecular Medicine*. févr 2015;21(2):109-17.
361. Mishra A, Lai GC, Yao LJ, Aung TT, Shental N, Rotter-Maskowitz A, et al. Microbial exposure during early human development primes fetal immune cells. *Cell*. juin 2021;184(13):3394-3409.e20.
362. Rackaityte E, Halkias J. Mechanisms of Fetal T Cell Tolerance and Immune Regulation. *Front Immunol*. 9 avr 2020;11:588.
363. Loewen K, Monchka B, Mahmud SM, 't Jong G, Azad MB. Prenatal antibiotic exposure and childhood asthma: a population-based study. *Eur Respir J*. juill 2018;52(1):1702070.
364. Wu P, Feldman AS, Rosas-Salazar C, James K, Escobar G, Gebretsadik T, et al. Relative Importance and Additive Effects of Maternal and Infant Risk Factors on Childhood Asthma. Ciccozzi M, éditeur. *PLoS ONE*. 22 mars 2016;11(3):e0151705.
365. Stokholm J, Sevelsted A, Bønnelykke K, Bisgaard H. Maternal propensity for infections and risk of childhood asthma: a registry-based cohort study. *The Lancet Respiratory Medicine*. août 2014;2(8):631-7.
366. Ng SC, Peng Y, Zhang L, Mok CK, Zhao S, Li A, et al. Gut microbiota composition is associated with SARS-CoV-2 vaccine immunogenicity and adverse events. *Gut*. juin 2022;71(6):1106-16.
367. Tauber SC, Nau R. Immunomodulatory properties of antibiotics. *Curr Mol Pharmacol*. janv 2008;1(1):68-79.
368. Pollock J, Chalmers JD. The immunomodulatory effects of macrolide antibiotics in respiratory disease. *Pulm Pharmacol Ther*. déc 2021;71:102095.
369. Vandentorren S, Smaïli S, Chatignoux E, Maurel M, Alleaume C, Neufcourt L, et al. The effect of social deprivation on the dynamic of SARS-CoV-2 infection in France: a population-based analysis. *The Lancet Public Health*. 1 mars 2022;7(3):e240-9.
370. Sood G, Dougherty G, Martin J, Beranek E, Landrum BM, Qasba S, et al. Is neighborhood deprivation index a risk factor for *Staphylococcus aureus* infections? *American Journal of Infection Control*. 1 déc 2023;51(12):1314-20.
371. Goyal P, Schenck E, Wu Y, Zhang Y, Visaria A, Orlander D, et al. Influence of social deprivation index on in-hospital outcomes of COVID-19. *Sci Rep*. 31 janv 2023;13(1):1746.
372. Hawker JI, Olowokure B, Sufi F, Weinberg J, Gill N, Wilson RC. Social deprivation and hospital admission for respiratory infection: an ecological study. *Respir Med*. nov 2003;97(11):1219-24.
373. Khan Z, Vowles Z, Fernandez Turienzo C, Barry Z, Brigante L, Downe S, et al. Targeted health and social care interventions for women and infants who are disproportionately impacted by health inequalities in high-income countries: a systematic review. *International Journal for Equity in Health*. 11 juill 2023;22(1):131.
374. Kumar M, Saadaoui M, Al Khodor S. Infections and Pregnancy: Effects on Maternal and Child Health. *Front Cell Infect Microbiol*. 8 juin 2022;12:873253.
375. Impey L. Fetal effects of maternal infection. In: Nelson-Piercy C, Firth J, Conlon C, Cox T, éditeurs. *Oxford Textbook of Medicine* [Internet]. Oxford University Press; 2020 [cité 20 janv 2024]. p. 0. Disponible sur: <https://doi.org/10.1093/med/9780198746690.003.0278>
376. Levy EI, Hoang DM, Vandenplas Y. The effects of proton pump inhibitors on the microbiome in young children. *Acta Paediatr*. août 2020;109(8):1531-8.

377. Li CM, Zhernakova A, Engstrand L, Wijmenga C, Brusselaers N. Systematic review with meta-analysis: the risks of proton pump inhibitors during pregnancy. *Aliment Pharmacol Ther.* févr 2020;51(4):410-20.
378. Imhann F, Vich Vila A, Bonder MJ, Lopez Manosalva AG, Koonen DPY, Fu J, et al. The influence of proton pump inhibitors and other commonly used medication on the gut microbiota. *Gut Microbes.* 4 juill 2017;8(4):351-8.
379. Lai T, Wu M, Liu J, Luo M, He L, Wang X, et al. Acid-Suppressive Drug Use During Pregnancy and the Risk of Childhood Asthma: A Meta-analysis. *Pediatrics.* 1 févr 2018;141(2):e20170889.
380. De Bruyne P, Ito S. Toxicity of long-term use of proton pump inhibitors in children. *Arch Dis Child.* janv 2018;103(1):78-82.
381. Thélin CS, Richter JE. Review article: the management of heartburn during pregnancy and lactation. *Aliment Pharmacol Ther.* févr 2020;51(4):421-34.
382. Dehlink E, Yen E, Leichtner AM, Hait EJ, Fiebiger E. First evidence of a possible association between gastric acid suppression during pregnancy and childhood asthma: a population-based register study. *Clinical & Experimental Allergy.* févr 2009;39(2):246-53.
383. Noh Y, Jeong HE, Choi A, Choi EY, Pasternak B, Nordeng H, et al. Prenatal and Infant Exposure to Acid-Suppressive Medications and Risk of Allergic Diseases in Children. *JAMA Pediatr.* 1 mars 2023;177(3):267.
384. Vilcu AM, Sabatte L, Blanchon T, Souty C, Maravic M, Lemaitre M, et al. Association Between Acute Gastroenteritis and Continuous Use of Proton Pump Inhibitors During Winter Periods of Highest Circulation of Enteric Viruses. *JAMA Netw Open.* 27 nov 2019;2(11):e1916205.
385. Lassalle M, Zureik M, Dray-Spira R. Proton Pump Inhibitor Use and Risk of Serious Infections in Young Children. *JAMA Pediatr* [Internet]. 14 août 2023 [cité 3 sept 2023]; Disponible sur: <https://jamanetwork.com/journals/jamapediatrics/fullarticle/2808367>
386. Anjewierden S, Han Z, Foster CB, Pant C, Deshpande A. Risk factors for *Clostridium difficile* infection in pediatric inpatients: A meta-analysis and systematic review. *Infect Control Hosp Epidemiol.* avr 2019;40(4):420-6.
387. Chang TH, Hsu WY, Yang TI, Lu CY, Hsueh PR, Chen JM, et al. Increased age and proton pump inhibitors are associated with severe *Clostridium difficile* infections in children. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection.* août 2020;53(4):578-84.
388. Canani RB, Cirillo P, Roggero P, Romano C, Malamisura B, Terrin G, et al. Therapy With Gastric Acidity Inhibitors Increases the Risk of Acute Gastroenteritis and Community-Acquired Pneumonia in Children. *Pediatrics.* 1 mai 2006;117(5):e817-20.
389. Velasco-Benítez CA. Proton Pump Inhibitors and Infant Pneumonia/Other Lower Respiratory Tract Infections: National Nested Case-control Study. *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition.* janv 2019;68(1):e19.
390. Dipasquale V, Cicala G, Spina E, Romano C. A Narrative Review on Efficacy and Safety of Proton Pump Inhibitors in Children. *Front Pharmacol.* 10 févr 2022;13:839972.
391. Koyyada A. Long-term use of proton pump inhibitors as a risk factor for various adverse manifestations. *Therapies.* janv 2021;76(1):13-21.

392. Ronan V, Yeasin R, Claud EC. Childhood Development and the Microbiome—The Intestinal Microbiota in Maintenance of Health and Development of Disease During Childhood Development. *Gastroenterology*. janv 2021;160(2):495-506.
393. Fisher L, Fisher A. Acid-Suppressive Therapy and Risk of Infections: Pros and Cons. *Clin Drug Investig*. juill 2017;37(7):587-624.
394. Mullin JM, Valenzano MC, Whitby M, Lurie D, Schmidt JD, Jain V, et al. Esomeprazole induces upper gastrointestinal tract transmucosal permeability increase. *Aliment Pharmacol Ther*. 1 déc 2008;28(11-12):1317-25.
395. Lassalle M, Le Tri T, Bardou M, Biour M, Kirchgessner J, Rouby F, et al. Use of proton pump inhibitors in adults in France: a nationwide drug utilization study. *Eur J Clin Pharmacol*. mars 2020;76(3):449-57.
396. Haneuse S, VanderWeele TJ, Arterburn D. Using the E-Value to Assess the Potential Effect of Unmeasured Confounding in Observational Studies. *JAMA*. 12 févr 2019;321(6):602-3.
397. Lipsitch M, Tchetgen ET, Cohen T. Negative Controls: A Tool for Detecting Confounding and Bias in Observational Studies. *Epidemiology*. mai 2010;21(3):383-8.
398. Suissa S. Immortal Time Bias in Pharmacoepidemiology. *American Journal of Epidemiology*. 7 janv 2008;167(4):492-9.
399. Suissa S, Dell’Aniello S. Time-related biases in pharmacoepidemiology. *Pharmacoepidemiology and Drug*. sept 2020;29(9):1101-10.
400. Pazzagli L, Linder M, Zhang M, Vago E, Stang P, Myers D, et al. Methods for time-varying exposure related problems in pharmacoepidemiology: An overview. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. févr 2018;27(2):148-60.
401. Peduzzi P, Holford T, Detre K, Chan YK. Comparison of the logistic and Cox regression models when outcome is determined in all patients after a fixed period of time. *Journal of Chronic Diseases*. janv 1987;40(8):761-7.
402. on behalf of the EPIC-CVD Consortium, Staley JR, Jones E, Kaptoge S, Butterworth AS, Sweeting MJ, et al. A comparison of Cox and logistic regression for use in genome-wide association studies of cohort and case-cohort design. *Eur J Hum Genet*. juill 2017;25(7):854-62.
403. Huybrechts KF, Bateman BT, Palmsten K, Desai RJ, Patorno E, Gopalakrishnan C, et al. Antidepressant Use Late in Pregnancy and Risk of Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn. *JAMA*. 2 juin 2015;313(21):2142.
404. Annesi I, Moreau T, Lellouch J. Efficiency of the logistic regression and cox proportional hazards models in longitudinal studies. *Statistics in Medicine*. déc 1989;8(12):1515-21.
405. Stark CM, Susi A, Nierenberg AA, Nylund CM. Association of Early Life Prescriptions for Antibiotics and Acid Suppressants with Childhood Psychotropic Prescriptions. *The Journal of Pediatrics*. juill 2022;246:191-198.e4.
406. Clavenna A, Bonati M. Drug prescriptions to outpatient children: a review of the literature. *Eur J Clin Pharmacol*. août 2009;65(8):749-55.
407. Taine M, Offredo L, Dray-Spira R, Weill A, Chalumeau M, Zureik M. Paediatric outpatient prescriptions in France between 2010 and 2019: A nationwide population-based study. *The Lancet Regional Health - Europe*. août 2021;7:100129.

408. Trinh NTH, Chalumeau M, Bruckner TA, Levy C, Bessou A, Milic D, et al. Monitoring outpatient antibiotic utilization using reimbursement and retail sales data: a population-based comparison in France, 2012–17. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 12 août 2021;76(9):2446-52.
409. Rambaud-Althaus C, Althaus F, Genton B, D’Acremont V. Clinical features for diagnosis of pneumonia in children younger than 5 years: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Infectious Diseases*. avr 2015;15(4):439-50.
410. Kim L, McGee L, Tomczyk S, Beall B. Biological and Epidemiological Features of Antibiotic-Resistant *Streptococcus pneumoniae* in Pre- and Post-Conjugate Vaccine Eras: a United States Perspective. *Clin Microbiol Rev*. juill 2016;29(3):525-52.
411. Trinh NTH. Association between National Treatment Guidelines for Upper Respiratory Tract Infections and Outpatient Pediatric Antibiotic Use in France: An Interrupted Time-Series Analysis. *THE JOURNAL OF PEDIATRICS*. 2019;
412. Nederland Z. GIPdatabank.nl [Internet]. Zorginstituut Nederland; [cité 3 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.gipdatabank.nl/>
413. Les Médicaments et leurs usages : comment favoriser une consommation adaptée ? (volet 1) [Internet]. Commissariat général à la stratégie et à la prospective. 2014 [cité 25 août 2023]. Disponible sur: <https://www.strategie.gouv.fr/sites/strategie.gouv.fr/files/atoms/files/2014-03-04-Medicaments-Usages2.pdf> [Internet]. [cité 25 août 2023]. Disponible sur: <https://www.strategie.gouv.fr/sites/strategie.gouv.fr/files/atoms/files/2014-03-04-Medicaments-Usages2.pdf>
414. Rosman S, Le Vaillant M, Schellevis F, Clerc P, Verheij R, Pelletier-Fleury N. Prescribing patterns for upper respiratory tract infections in general practice in France and in the Netherlands. *The European Journal of Public Health*. 7 févr 2008;18(3):312-6.
415. Trønnes JN, Lupattelli A, Nordeng H. Safety profile of medication used during pregnancy: results of a multinational European study: Safety Profile of Medication During Pregnancy. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. juill 2017;26(7):802-11.
416. Julsgaard M, Christensen LA, Gibson PR, Gearry RB, Fallingborg J, Hvas CL, et al. Concentrations of Adalimumab and Infliximab in Mothers and Newborns, and Effects on Infection. *Gastroenterology*. juill 2016;151(1):110-9.
417. Nørgård 2020 - In utero exposure to thiopurines—anti-TNF agents and long-term health outcomes during childhood and adolescence in Denmark.pdf.
418. Desai RJ, Bateman BT, Huybrechts KF, Patorno E, Hernandez-Diaz S, Park Y, et al. Risk of serious infections associated with use of immunosuppressive agents in pregnant women with autoimmune inflammatory conditions: cohort study. *BMJ*. 6 mars 2017;j895.
419. Chambers CD, Johnson DL, Xu R, Luo Y, Lopez-Jimenez J, Adam MP, et al. Birth outcomes in women who have taken adalimumab in pregnancy: A prospective cohort study. Desai RJ, éditeur. *PLoS ONE*. 18 oct 2019;14(10):e0223603.
420. Duricova D, Dvorakova E, Hradsky O, Mitrova K, Durilova M, Kozeluhova J, et al. Safety of Anti-TNF-Alpha Therapy During Pregnancy on Long-term Outcome of Exposed Children: A Controlled, Multicenter Observation. *Inflammatory Bowel Diseases*. 14 mars 2019;25(4):789-96.
421. Moens A, van der Woude CJ, Julsgaard M, Humblet E, Sheridan J, Baumgart DC, et al. Pregnancy outcomes in inflammatory bowel disease patients treated with vedolizumab, anti-TNF or conventional therapy: results of the European CONCEIVE study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020 Jan;51(1):129-138.

422. Tsao NW, Lynd LD, Sayre EC, Sadatsafavi M, Hanley G, De Vera MA. Use of biologics during pregnancy and risk of serious infections in the mother and baby: a Canadian population-based cohort study. *BMJ Open*. févr 2019;9(2):e023714.
423. Mahadevan U, Long MD, Kane SV, Roy A, Dubinsky MC, Sands BE, et al. Pregnancy and Neonatal Outcomes After Fetal Exposure to Biologics and Thiopurines Among Women With Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*. mars 2021;160(4):1131-9.
424. Luo Y, Acevedo D, Baños N, Pluma A, Castellanos-Moreira R, Moreno E, et al. Expected impact of immunomodulatory agents during pregnancy: A newborn's perspective. *Pediatric Allergy Immunology*. févr 2023;34(2):e13911.
425. Götestam Skorpen C, Hoeltzenbein M, Tincani A, Fischer-Betz R, Elefant E, Chambers C, et al. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. *Ann Rheum Dis*. mai 2016;75(5):795-810.
426. Mahadevan U, Wolf DC, Dubinsky M, Cortot A, Lee SD, Siegel CA, et al. Placental Transfer of Anti-Tumor Necrosis Factor Agents in Pregnant Patients with Inflammatory Bowel Disease. 2014;
427. Mariette X, Förger F, Abraham B, Flynn AD, Moltó A, Flipo RM, et al. Lack of placental transfer of certolizumab pegol during pregnancy: results from CRIB, a prospective, postmarketing, pharmacokinetic study. *Ann Rheum Dis*. févr 2018;77(2):228-33.
428. Keystone EC, Ware CF. Tumor Necrosis Factor and Anti-Tumor Necrosis Factor Therapies. *The Journal of Rheumatology*.
429. Palosse-Cantaloube L, Hurault-Delarue C, Beau AB, Montastruc JL, 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. *Pharmacological Research*. nov 2016;113:557-62.
430. Kattah MG, Milush JM, Burt T, McCabe RP, Whang MI, Ma A, et al. Anti-TNF and thiopurine therapy in pregnant IBD patients does not significantly alter a panel of B-cell and T-cell subsets in 1-year-old infants. *Clinical and Translational Gastroenterology*. avr 2018;9(4):e143.
431. Chakravarty EF, Murray ER, Kelman A, Farmer P. Pregnancy outcomes after maternal exposure to rituximab. *Blood*. 3 févr 2011;117(5):1499-506.
432. Hay S, Burchett S, Odejide O, Cataltepe S. Septic Episodes in a Premature Infant After In Utero Exposure to Rituximab. *Pediatrics*. 1 sept 2017;140(3):e20162819.
433. Maggen C, Dierickx D, Cardonick E, Mhallem Gziri M, Cabrera-Garcia A, Shmakov RG, et al. Maternal and neonatal outcomes in 80 patients diagnosed with non-Hodgkin lymphoma during pregnancy: results from the International Network of Cancer, Infertility and Pregnancy. *Br J Haematol*. avr 2021;193(1):52-62.
434. Mazor-Dray E, Levy A, Schlaeffer F, Sheiner E. Maternal urinary tract infection: is it independently associated with adverse pregnancy outcome? *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. janv 2009;22(2):124-8.
435. Leeper C, Lutzkanin A. Infections During Pregnancy. *Primary Care: Clinics in Office Practice*. sept 2018;45(3):567-86.
436. Le J, Briggs GG, McKeown A, Bustillo G. Urinary Tract Infections During Pregnancy. *Ann Pharmacother*. oct 2004;38(10):1692-701.
437. McCormick T, Ashe RG, Kearney PM. Urinary tract infection in pregnancy. *The Obstetrician & Gynaecologist*. juill 2008;10(3):156-62.

438. Putte-Katier NV, Uiterwaal CSPM, De Jong BM, Kimpen JLL, Verheij TJM, Van Der Ent CK. The influence of maternal respiratory infections during pregnancy on infant lung function: Influence of Maternal Respiratory Infections. *Pediatr Pulmonol.* oct 2007;42(10):945-51.
439. Bilgin H, Yalinbas EE, Elifoglu I, Atlanoglu S. Maternal Urinary Tract Infection: Is It Associated With Neonatal Urinary Tract Infection? *JFRH* [Internet]. 21 avr 2021 [cité 16 août 2023]; Disponible sur: <https://publish.kne-publishing.com/index.php/JFRH/article/view/6067>
440. Cronise K, Kelly SJ. Maternal urinary tract infection alters water maze performance in the offspring. *Neurotoxicology and Teratology.* juill 2001;23(4):373-9.
441. Velten M, Heyob KM, Rogers LK, Welty SE. Deficits in lung alveolarization and function after systemic maternal inflammation and neonatal hyperoxia exposure. *Journal of Applied Physiology.* mai 2010;108(5):1347-56.
442. Mahic M, Hernandez-Diaz S, Wood M, Kieler H, Odsbu I, Nørgaard M, et al. In utero opioid exposure and risk of infections in childhood: A multinational Nordic cohort study. *Pharmacoepidemiology and Drug.* déc 2020;29(12):1596-604.
443. Mackie RI, Sghir A, Gaskins HR. Developmental microbial ecology of the neonatal gastrointestinal tract. *The American Journal of Clinical Nutrition.* mai 1999;69(5):1035S-1045S.
444. Funkhouser LJ, Bordenstein SR. Mom Knows Best: The Universality of Maternal Microbial Transmission. *PLoS Biol.* 20 août 2013;11(8):e1001631.
445. Stinson LF, Boyce MC, Payne MS, Keelan JA. The Not-so-Sterile Womb: Evidence That the Human Fetus Is Exposed to Bacteria Prior to Birth. *Front Microbiol.* 4 juin 2019;10:1124.
446. Perez-Muñoz ME, Arrieta MC, Ramer-Tait AE, Walter J. A critical assessment of the “sterile womb” and “in utero colonization” hypotheses: implications for research on the pioneer infant microbiome. *Microbiome.* déc 2017;5(1):48.
447. Stout MJ, Conlon B, Landeau M, Lee I, Bower C, Zhao Q, et al. Identification of intracellular bacteria in the basal plate of the human placenta in term and preterm gestations. *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* mars 2013;208(3):226.e1-226.e7.
448. Aagaard K, Ma J, Antony KM, Ganu R, Petrosino J, Versalovic J. The Placenta Harbors a Unique Microbiome. *Sci Transl Med* [Internet]. 21 mai 2014 [cité 16 août 2023];6(237). Disponible sur: <https://www.science.org/doi/10.1126/scitranslmed.3008599>
449. Gschwind R, Fournier T, Kennedy S, Tsatsaris V, Cordier AG, Barbut F, et al. Evidence for contamination as the origin for bacteria found in human placenta rather than a microbiota. *Reyes L, éditeur. PLoS ONE.* 10 août 2020;15(8):e0237232.
450. Maher SE, O’Brien EC, Moore RL, Byrne DF, Geraghty AA, Saldova R, et al. The association between the maternal diet and the maternal and infant gut microbiome: a systematic review. *Br J Nutr.* 14 mai 2023;129(9):1491-9.
451. Miko E, Csaszar A, Bodis J, Kovacs K. The Maternal–Fetal Gut Microbiota Axis: Physiological Changes, Dietary Influence, and Modulation Possibilities. *Life.* 15 mars 2022;12(3):424.
452. Ferretti P, Pasolli E, Tett A, Asnicar F, Gorfer V, Fedi S, et al. Mother-to-Infant Microbial Transmission from Different Body Sites Shapes the Developing Infant Gut Microbiome. *Cell Host & Microbe.* juill 2018;24(1):133-145.e5.
453. Jašarević E, Bale TL. Prenatal and postnatal contributions of the maternal microbiome on offspring programming. *Frontiers in Neuroendocrinology.* oct 2019;55:100797.

454. de Agüero MG, Ganal-Vonarburg SC, Fuhrer T, Rupp S, Uchimura Y, Li H, et al. The maternal microbiota drives early postnatal innate immune development.
455. Moroishi Y, Gui J, Hoen AG, Morrison HG, Baker ER, Nadeau KC, et al. The relationship between the gut microbiome and the risk of respiratory infections among newborns. *Commun Med*. 14 juill 2022;2(1):87.
456. Zhernakova A, Kurilshikov A, Bonder MJ, Tigchelaar EF, Schirmer M, Vatanen T, et al. Population-based metagenomics analysis reveals markers for gut microbiome composition and diversity. *Science*. 29 avr 2016;352(6285):565-9.
457. Maier L, Pruteanu M, Kuhn M, Zeller G, Telzerow A, Anderson EE, et al. Extensive impact of non-antibiotic drugs on human gut bacteria. *Nature*. mars 2018;555(7698):623-8.
458. MetaHIT consortium, Forslund K, Hildebrand F, Nielsen T, Falony G, Le Chatelier E, et al. Disentangling type 2 diabetes and metformin treatment signatures in the human gut microbiota. *Nature*. 10 déc 2015;528(7581):262-6.
459. Jackson MA, Goodrich JK, Maxan ME, Freedberg DE, Abrams JA, Poole AC, et al. Proton pump inhibitors alter the composition of the gut microbiota. *Gut*. mai 2016;65(5):749-56.
460. Rogers MAM, Aronoff DM. The influence of non-steroidal anti-inflammatory drugs on the gut microbiome. *Clinical Microbiology and Infection*. févr 2016;22(2):178.e1-178.e9.
461. Flowers SA, Evans SJ, Ward KM, McInnis MG, Ellingrod VL. Interaction Between Atypical Antipsychotics and the Gut Microbiome in a Bipolar Disease Cohort. *Pharmacotherapy*. mars 2017;37(3):261-7.
462. Yassour M, Vatanen T, Siljander H, Hämäläinen AM, Härkönen T, Ryhänen SJ, et al. Natural history of the infant gut microbiome and impact of antibiotic treatment on bacterial strain diversity and stability. *Sci Transl Med [Internet]*. 15 juin 2016 [cité 3 sept 2023];8(343). Disponible sur: <https://www.science.org/doi/10.1126/scitranslmed.aad0917>
463. Jašarević E. Stress during pregnancy alters temporal and spatial dynamics of the maternal and offspring microbiome in a sex-specific manner. *Scientific Reports*.
464. Ianiro G, Tilg H, Gasbarrini A. Antibiotics as deep modulators of gut microbiota: between good and evil. *Gut*. nov 2016;65(11):1906-15.
465. Stearns JC, Simioni J, Gunn E, McDonald H, Holloway AC, Thabane L, et al. Intrapartum antibiotics for GBS prophylaxis alter colonization patterns in the early infant gut microbiome of low risk infants. *Sci Rep*. 28 nov 2017;7(1):16527.
466. Azad M, Konya T, Persaud R, Guttman D, Chari R, Field C, et al. Impact of maternal intrapartum antibiotics, method of birth and breastfeeding on gut microbiota during the first year of life: a prospective cohort study. *BJOG: Int J Obstet Gy*. mai 2016;123(6):983-93.
467. Bokulich NA, Chung J, Battaglia T, Henderson N, Jay M, Li H, et al. Antibiotics, birth mode, and diet shape microbiome maturation during early life. *Sci Transl Med [Internet]*. 15 juin 2016 [cité 2 sept 2023];8(343). Disponible sur: <https://www.science.org/doi/10.1126/scitranslmed.aad7121>
468. Schwartz A, Gruhl B, Löbnitz M, Michel P, Radke M, Blaut M. Development of the Intestinal Bacterial Composition in Hospitalized Preterm Infants in Comparison with Breast-Fed, Full-Term Infants. *Pediatr Res*. sept 2003;54(3):393-9.

469. Bisgaard H, Hermansen MN, Buchvald F, Loland L, Halkjaer LB, Bønnelykke K, et al. Childhood Asthma after Bacterial Colonization of the Airway in Neonates. *N Engl J Med*. 11 oct 2007;357(15):1487-95.
470. Vissing NH, Chawes BLK, Bisgaard H. Increased Risk of Pneumonia and Bronchiolitis after Bacterial Colonization of the Airways as Neonates. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 nov 2013;188(10):1246-52.
471. Wernroth ML, Fall K, Svennblad B, Ludvigsson JF, Sjölander A, Almqvist C, et al. Early Childhood Antibiotic Treatment for Otitis Media and Other Respiratory Tract Infections Is Associated With Risk of Type 1 Diabetes: A Nationwide Register-Based Study With Sibling Analysis. *Diabetes Care*. 1 mai 2020;43(5):991-9.
472. Relman DA. The human microbiome: ecosystem resilience and health. *Nutrition Reviews*. août 2012;70:S2-9.
473. Lavebratt C, Yang LL, Giacobini M, Forsell Y, Schalling M, Partonen T, et al. Early exposure to antibiotic drugs and risk for psychiatric disorders: a population-based study. *Transl Psychiatry*. 26 nov 2019;9(1):317.
474. Köhler O, Petersen L, Mors O, Mortensen PB, Yolken RH, Gasse C, et al. Infections and exposure to anti-infective agents and the risk of severe mental disorders: a nationwide study. *Acta Psychiatr Scand*. févr 2017;135(2):97-105.
475. Klein-Petersen AW, Köhler-Forsberg O, Benros ME. Infections, antibiotic treatment and the Microbiome in relation to schizophrenia. *Schizophrenia Research*. août 2021;234:71-7.
476. Slykerman RF, Thompson J, Waldie KE, Murphy R, Wall C, Mitchell EA. Antibiotics in the first year of life and subsequent neurocognitive outcomes. *Acta Paediatr*. janv 2017;106(1):87-94.
477. Crumeyrolle-Arias M, Jaglin M, Bruneau A, Vancassel S, Cardona A, Daugé V, et al. Absence of the gut microbiota enhances anxiety-like behavior and neuroendocrine response to acute stress in rats. *Psychoneuroendocrinology*. avr 2014;42:207-17.
478. Hemmings SMJ, Malan-Müller S, van den Heuvel LL, Demmitt BA, Stanislawski MA, Smith DG, et al. The Microbiome in Posttraumatic Stress Disorder and Trauma-Exposed Controls: An Exploratory Study. *Psychosom Med*. oct 2017;79(8):936-46.
479. Amir I, Konikoff FM, Oppenheim M, Gophna U, Half EE. Gastric microbiota is altered in oesophagitis and Barrett's oesophagus and further modified by proton pump inhibitors: Microbiota in oesophageal diseases and PPI therapy. *Environ Microbiol*. sept 2014;16(9):2905-14.
480. Rosen R, Hu L, Amirault J, Khatwa U, Ward DV, Onderdonk A. 16S Community Profiling Identifies Proton Pump Inhibitor Related Differences in Gastric, Lung, and Oropharyngeal Microflora. *The Journal of Pediatrics*. avr 2015;166(4):917-23.
481. Freedberg DE, Toussaint NC, Chen SP, Ratner AJ, Whittier S, Wang TC, et al. Proton Pump Inhibitors Alter Specific Taxa in the Human Gastrointestinal Microbiome: A Crossover Trial. *Gastroenterology*. oct 2015;149(4):883-885.e9.
482. Castellani C, Singer G, Kashofer K, Huber-Zeyringer A, Flucher C, Kaiser M, et al. The Influence of Proton Pump Inhibitors on the Fecal Microbiome of Infants with Gastroesophageal Reflux—A Prospective Longitudinal Interventional Study. *Front Cell Infect Microbiol*. 11 oct 2017;7:444.
483. Bouwknegt M, van Pelt W, Kubbinga ME, Weda M, Havelaar AH. Potential association between the recent increase in campylobacteriosis incidence in the Netherlands and proton-pump inhibitor use

– an ecological study. *Eurosurveillance* [Internet]. 14 août 2014 [cité 1 sept 2023];19(32). Disponible sur: <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES2014.19.32.20873>

484. Leonard J, Marshall JK, Moayyedi P. Systematic Review of the Risk of Enteric Infection in Patients Taking Acid Suppression. *Am J Gastroenterology*. sept 2007;102(9):2047-56.

485. Janarthanan S, Ditah I, Adler DG, Ehrinpreis MN. Clostridium difficile -Associated Diarrhea and Proton Pump Inhibitor Therapy: A Meta-Analysis. *American Journal of Gastroenterology*. juill 2012;107(7):1001-10.

486. Nylund CM, Eide M, Gorman GH. Association of Clostridium difficile Infections with Acid Suppression Medications in Children. *The Journal of Pediatrics*. nov 2014;165(5):979-984.e1.

487. Adams DJ, Eberly MD, Rajnik M, Nylund CM. Risk Factors for Community-Associated Clostridium difficile Infection in Children. *The Journal of Pediatrics*. juill 2017;186:105-9.

488. Karlsson Linnér R, Mallard TT, Barr PB, Sanchez-Roige S, Madole JW, Driver MN, et al. Multivariate analysis of 1.5 million people identifies genetic associations with traits related to self-regulation and addiction. *Nat Neurosci*. oct 2021;24(10):1367-76.

489. Robinson JR, Denny JC, Roden DM, Van Driest SL. Genome-wide and Phenome-wide Approaches to Understand Variable Drug Actions in Electronic Health Records: GWAS and PheWAS Approaches to Study Drug Effects. *Clinical And Translational Science*. mars 2018;11(2):112-22.

490. Neuraz A, Chouchana L, Malamut G, Le Beller C, Roche D, Beaune P, et al. Phenome-Wide Association Studies on a Quantitative Trait: Application to TPMT Enzyme Activity and Thiopurine Therapy in Pharmacogenomics. *Slonim DK, éditeur. PLoS Comput Biol*. 26 déc 2013;9(12):e1003405.

491. Støer NC, Botteri E, Thoresen GH, Karlstad Ø, Weiderpass E, Friis S, et al. Drug Use and Cancer Risk: A Drug-Wide Association Study (DWAS) in Norway. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 1 avr 2021;30(4):682-9.

492. Ryan P, Madigan D, Stang P, Schuemie M, Hripcsak G. Medication-Wide Association Studies. *CPT: Pharmacometrics & Systems Pharmacology*. sept 2013;2(9):76.

493. Davila S, Wright VJ, Khor CC, Sim KS, Binder A, Breunis WB, et al. Genome-wide association study identifies variants in the CFH region associated with host susceptibility to meningococcal disease. *Nature Genetics*. 2010;42(9).

494. Wood ME, Lapane KL, 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*. févr 2018;27(2):140-7.

495. Austin PC. An Introduction to Propensity Score Methods for Reducing the Effects of Confounding in Observational Studies. *Multivariate Behavioral Research*. 31 mai 2011;46(3):399-424.

496. Desai RJ, Rothman KJ, Bateman B. T, Hernandez-Diaz S, Huybrechts KF. A Propensity-score-based Fine Stratification Approach for Confounding Adjustment When Exposure Is Infrequent: *Epidemiology*. mars 2017;28(2):249-57.

497. Schneeweiss S, Rassen JA, Glynn RJ, Avorn J, Mogun H, Brookhart MA. High-dimensional Propensity Score Adjustment in Studies of Treatment Effects Using Health Care Claims Data. *Epidemiology*. juill 2009;20(4):512-22.

498. Yoshida K, Solomon DH, Kim SC. Active-comparator design and new-user design in observational studies. *Nat Rev Rheumatol*. juill 2015;11(7):437-41.

499. Billionnet C, Mitanchez D, Weill A, Nizard J, Alla F, Hartemann A, et al. Gestational diabetes and adverse perinatal outcomes from 716,152 births in France in 2012. *Diabetologia*. avr 2017;60(4):636-44.
500. Semenzato L, Botton J, Drouin J, Baricault B, Bertrand M, Jabagi MJ, et al. Characteristics associated with the residual risk of severe COVID-19 after a complete vaccination schedule: A cohort study of 28 million people in France. *The Lancet Regional Health - Europe*. août 2022;19:100441.
501. Given J, Bromley RL, Coste F, Lopez-Leon S, Loane M. An inventory of European data sources to support pharmacoepidemiologic research on neurodevelopmental outcomes in children following medication exposure in pregnancy: A contribution from the ConcePTION project. Magnus MC, éditeur. *PLoS ONE*. 14 oct 2022;17(10):e0275979.
502. Davis SE, Zobotka L, Desai RJ, Wang SV, Maro JC, Coughlin K, et al. Use of Electronic Health Record Data for Drug Safety Signal Identification: A Scoping Review. *Drug Saf*. août 2023;46(8):725-42.
503. Almenoff JS, Pattishall EN, Gibbs TG, DuMouchel W, Evans SJW, Yuen N. Novel Statistical Tools for Monitoring the Safety of Marketed Drugs. *Clin Pharmacol Ther*. août 2007;82(2):157-66.
504. Menachemi N, Collum. Benefits and drawbacks of electronic health record systems. *RMHP*. mai 2011;47.
505. Jing B, Boscardin WJ, Deardorff WJ, Jeon SY, Lee AK, Donovan AL, et al. Comparing Machine Learning to Regression Methods for Mortality Prediction Using Veterans Affairs Electronic Health Record Clinical Data. *Medical Care*. juin 2022;60(6):470-9.
506. Kreimeyer K, Foster M, Pandey A, Arya N, Halford G, Jones SF, et al. Natural language processing systems for capturing and standardizing unstructured clinical information: A systematic review. 2019;
507. Patadia VK, Schuemie MJ, Coloma PM, Herings R, van der Lei J, Sturkenboom M, et al. Can Electronic Health Records Databases Complement Spontaneous Reporting System Databases? A Historical-Reconstruction of the Association of Rofecoxib and Acute Myocardial Infarction. *Front Pharmacol*. 6 juin 2018;9:594.
508. Harton J, Mamtani R, Mitra N, Hubbard RA. Bias reduction methods for propensity scores estimated from error-prone EHR-derived covariates. *Health Serv Outcomes Res Method*. juin 2021;21(2):169-87.
509. Harpaz R, Vilar S, DuMouchel W, Salmasian H, Haerian K, Shah NH, et al. Combining signals from spontaneous reports and electronic health records for detection of adverse drug reactions. *Journal of the American Medical Informatics Association*. mai 2013;20(3):413-9.

8 Table des matières

RESUME EN FRANÇAIS	I
RÉSUMÉ EN ANGLAIS	II
REMERCIEMENTS	III
LISTE DES ABREVIATIONS	IV
SOMMAIRE	VI
1 AVANT-PROPOS	7
2 INTRODUCTION GENERALE	9
2.1 INFECTIONS NEONATALES ET INFANTILES	9
2.1.1 <i>Généralités</i>	9
2.1.2 <i>Sites d'infections et pathogènes associés</i>	10
2.1.2.1 Infections respiratoires.....	10
2.1.2.2 Infections gastro-intestinales	13
2.1.2.3 Infections des voies urinaires	13
2.1.2.4 Infections du système nerveux central.....	14
2.1.2.5 Infections cutanées et des tissus mous	14
2.1.2.6 Infections néonatales bactériennes précoces	15
2.1.2.7 Sepsis néonatal.....	15
2.1.3 <i>Facteurs de risque infectieux</i>	17
2.1.3.1 Mode de naissance par césarienne	17
2.1.3.2 Prématurité et faible poids de naissance	18
2.1.3.3 Allaitement	19
2.1.3.4 Facteurs immunitaires.....	20
2.1.3.5 Facteurs environnementaux.....	22
2.2 CONSOMMATION MEDICAMENTEUSE AU COURS DE LA GROSSESSE.....	24
2.2.1 <i>Etat des lieux</i>	24
2.2.1.1 Consommation médicamenteuse au cours de la grossesse dans un contexte international	24
2.2.1.2 Consommation médicamenteuse au cours de la grossesse en France.....	25
2.2.1.3 Consommation de médicaments considérés comme dangereux au cours de la grossesse	25
2.2.2 <i>Prise en charge médicamenteuse de pathologies chroniques au cours de la grossesse</i>	28
2.2.2.1 Traitements immunomodulateurs et immunosuppresseurs	29
2.2.2.2 Médicaments psychotropes	29
2.2.2.3 Médicaments antiépileptiques.....	30
2.2.2.4 Médicaments anti-asthmatiques.....	32
2.2.2.5 Médicaments antidiabétiques	33
2.2.3 <i>Prise en charge médicamenteuse de pathologies intercurrentes au cours de la grossesse</i>	34
2.2.3.1 Médicaments antalgiques	35
2.2.3.2 Antibiotiques	36
2.2.3.3 Médicaments pour les troubles gastro-intestinaux.....	38
2.2.4 <i>Supplémentation vitaminique et minérale au cours de la grossesse</i>	40
2.2.5 <i>Vaccination au cours de la grossesse</i>	41
2.3 EVALUATION DES RISQUES EN LIEN AVEC UNE EXPOSITION MEDICAMENTEUSE AU COURS DE LA GROSSESSE	43
2.3.1 <i>Historique</i>	43
2.3.2 <i>Différents types de risques identifiés en lien avec une exposition médicamenteuse au cours de la grossesse</i>	44
2.3.2.1 Tératogénéicité	44

2.3.2.2	Fœtotoxicité	45
2.3.3	Approches méthodologiques.....	46
2.3.3.1	Notification spontanée	46
2.3.3.1.1	Notification spontanée – principes généraux	46
2.3.3.1.2	Notification spontanée – méthodes de détection de signaux	47
2.3.3.1.3	Notification spontanée – forces et faiblesses	48
2.3.3.2	Registres	50
2.3.3.2.1	Registres – principes généraux	50
2.3.3.2.2	Registres – forces et faiblesses	51
2.3.3.3	Bases de données médico-administratives	52
2.3.3.3.1	Bases de données médico-administratives – principes généraux	52
2.3.3.3.2	Bases de données médico-administratives à l'international	52
2.3.3.3.3	Bases des données médico-administratives françaises : Système National des Données de Santé (SNDS) 54	
3	OBJECTIFS DE LA THESE.....	64
4	TRAVAUX DE RECHERCHE	65
4.1	EXPOSITION PRENATALE AUX ANTIBIOTIQUES A USAGE SYSTEMIQUE ET RISQUE D'INFECTIONS GRAVES AU COURS DE LA PREMIERE ANNEE DE VIE	65
4.1.1	<i>Problématique</i>	65
4.1.2	<i>Résumé</i>	67
4.1.2.1	Objectif.....	67
4.1.2.2	Méthode.....	67
4.1.2.3	Résultats	68
4.1.2.4	Conclusion	69
4.1.3	<i>Article</i>	70
	eFigures.....	82
	eFigure 1 – Cohort flowchart	82
	eFigure 2 – Number of filled systemic antibiotic prescription during pregnancy – categorized by ATC3	83
	eFigure 3 – Number of filled systemic antibiotic prescription during pregnancy – categorized by ATC4	84
	eFigure 4 – Number of filled systemic antibiotic prescription during pregnancy – categorized by ATC5 – cut below 5,000 exposures	85
	eFigure 5 – Odds Ratio (OR) for Serious Infections in Infants According to Maternal Exposure to Systemic Antibiotics During Pregnancy – Analyses Based On ATC3 and ATC4 levels – Univariate Logistic Regression Models	86
	eFigure 6 – Odds Ratio (OR) for Serious Infections in Infants According to Maternal Exposure to Systemic Antibiotics During Pregnancy – Analyses Based On ATC3 and ATC4 levels – Multivariate Logistic Regression Models	87
	eFigure 7 – Odds Ratio (OR) for Serious Infections in Infants According to Maternal Exposure to Systemic Antibiotics During Pregnancy – Analyses Based On ATC3 and ATC5 levels – Univariate Logistic Regression Models	88
	eTables.....	89
	eTable 1 – ICD-10, ATC, UCD, CIP13 and NABM codes used for identification of women and infants to be excluded from the cohort	89
	eTable 2 – List of ICD-10 codes used for serious infections in pregnant women	91
	eTable 3 – List of ATC codes used for systemic antibiotic exposure	93
	eTable 4 – List of ICD-10 codes used for serious infections in infants	94
	eTable 5 – List of infant and maternal covariates	96
	eTable 6. Number of infants with a serious infection between 3 and 12 months of life – classified by sites of infections – general overview	99
	eTable 7 – Number of infants with a serious infection between 3 and 12 months of life – classified by sites of infections – detailed.....	100

eTable 8 – ORs and 95% CI for covariates included in the multivariate logistic regression model for main analysis, i.e. serious infections during the first year of life among infants exposed to antibiotics during pregnancy	103
eTable 9 – Cohort characteristics ^a comparing infants included in the cohort and deceased infants between 0 and 3 months of life	105
4.1.4 Discussion	108
4.2 EXPOSITION PRENATALE AUX INHIBITEURS DE LA POMPE A PROTONS ET RISQUE D'INFECTIONS GRAVES AU COURS DE LA PREMIERE ANNEE DE VIE	112
4.2.1 Problématique	112
4.2.2 Résumé	113
4.2.2.1 Objectif	113
4.2.2.2 Méthode	113
4.2.2.3 Résultats	115
4.2.2.4 Conclusion	116
4.2.3 Article	117
Summary	118
Background:	118
Aim:	118
Methods:	118
Results:	118
Conclusion:	119
Introduction	120
Methods	120
Study design and participants	120
Ethics	121
Exposure	121
Outcome	122
Covariates	122
Statistical analysis	122
Results	123
Characteristics of the cohort	123
Risk of serious infections in infants	123
Risk by site of infection	124
Risk by causal microbial agent	124
Sensitivity analysis	125
Discussion	125
Existing published literature	125
Pathophysiological hypotheses	126
Public health considerations	127
Strengths and limitations	127
Conclusion	128
References	130
Table	135
Table 1. Cohort characteristics ^a	135
Figures	138
Figure 1. Stratification scheme	138
Figure 2. Odds Ratio (OR) for Serious Infections in Infants According to Prenatal Exposure to Proton Pump Inhibitors – main analysis and trimester of pregnancy-specific exposure	139
Figure 3. Odds Ratio (OR) for Site-Specific Serious Infections in Infants Based on Prenatal Exposure to Proton Pump Inhibitors	140
Figure 4. Ratio (OR) for Microbial Agent-Specific Serious Infections in Infants Based on Prenatal Exposure to Proton Pump Inhibitors	141

Supplementary figures.....	143
Figure S1. Cohort flowchart	143
Figure S2 Odds Ratio (OR) for Serious Infections in Infants According to Prenatal Exposure to Proton Pump Inhibitors – Sensitivity Analysis	144
Supplementary tables	145
Table S1. Codes used for cohort build up.....	145
Table S2. List of Proton Pump Inhibitors available in France (ATC codes)	147
Table S3. List of ICD-10 codes for serious infections according to infection sites.....	148
Table S4. List of ICD-10 codes for serious infections according to microbial agents.....	150
Table S5. List of covariates	151
Table S6. Number of infants with serious infections between 3 and 12 months of age – classified by sites of infection	156
Table S7. Number of infants with serious infections between 3 and 12 months of age – classified by microbial agents.....	159
Table S8. Odds Ratios and 95% Confidence Intervals for covariates included in the multivariate logistic regression model for the main analysis	160
Table S9. Cohort characteristics †: comparison between infants included in the cohort and infants deceased between 0 and 3 months of age	162
4.2.4 Discussion	165
5 DISCUSSION GENERALE ET CONCLUSION	169
5.1 SYNTHÈSE DES RESULTATS.....	169
5.2 DISCUSSION DE POINTS METHODOLOGIQUES	170
5.3 PLACE DE L'ANTIBIOTHERAPIE DANS LA PRISE EN CHARGE DES INFECTIONS INFANTILES.....	175
5.4 ROLE DES EXPOSITIONS MEDICAMENTEUSES AU COURS DE LA GROSSESSE SUR LE RISQUE INFECTIEUX INFANTILE	176
5.5 MICROBIOTE, EXPOSITION MEDICAMENTEUSE ET INFECTIONS	179
5.6 PERSPECTIVES D'UTILISATION DES BASES DE DONNEES MEDICO-ADMINISTRATIVES	183
5.6.1 Bases de données médico-administratives, perspectives méthodologiques et pratiques actuelles	183
5.6.2 Au-delà des bases de données médico-administratives, apport des dossiers médicaux électroniques	186
5.7 CONCLUSION	190
6 ANNEXES.....	191
6.1 ANNEXE 1 : VALORISATION DE LA THESE – ARTICLES ET COMMUNICATIONS ISSUES DES TRAVAUX DE THESE	191
6.1.1 Articles acceptés.....	191
6.1.2 Article soumis et en cours de revue.....	191
6.1.3 Communication affichée – poster simple	191
6.2 ANNEXE 2 : ARTICLE PUBLIE DANS THERAPIES	192
6.3 ANNEXE 3 : POSTER SIMPLE PRESENTE DANS LE CADRE DU CONGRES ANNUEL DE LA SOCIETE FRANÇAISE DE PHARMACOLOGIE ET DE THERAPEUTIQUE - 12-14 JUIN 2023 – LIMOGES	207
7 BIBLIOGRAPHIE.....	208
8 TABLE DES MATIERES.....	242

