

EFEMERIS¹ : une nouvelle base de données française

*Prescription of drugs during pregnancy:
EFEMERIS¹, the new French database*

C. Damase-Michel*, I. Lacroix*, C. Hurault*, M.F. Sarramon**, C. Guittard***,
A. Berrebi***, M. Grau****, C. Albouy-Cossard*****, R. Bourrel*****,
E. Elefant*****, J.L. Montastruc*

La prescription de médicaments pendant la grossesse pose un problème complexe en raison du peu de données disponibles. Toute autorisation de mise sur le marché d'un nouveau médicament nécessite la réalisation d'expériences préalables de toxicologie de la reproduction chez les animaux, afin de mettre l'espèce humaine à l'abri d'éventuels effets délétères. Depuis les années 1960 (après l'inquiétude suscitée par les effets indésirables du thalidomide sur les nouveau-nés exposés in utero), ces études font l'objet de dispositions réglementaires particulières. Toutefois, il est difficile d'extrapoler ces données expérimentales en les faisant porter sur ce qui est de l'espèce humaine.

Concernant les données humaines, l'évaluation des risques liés à la prise de médicaments pendant la grossesse se heurte à l'absence presque complète d'essais cliniques et à l'insuffisance des données épidémiologiques. Pour des raisons éthiques, la mise en place d'essais cliniques chez les femmes enceintes est le plus souvent impossible. Les seuls essais cliniques disponibles concernent des médicaments relativement bien connus et indiqués dans les pathologies obstétricales ou chroniques (hypertension artérielle, diabète, épilepsie, etc.). De plus, ces essais incluent généralement des femmes enceintes étant à plus de 14 semaines d'aménorrhée (c'est-à-dire après la période d'organogenèse). Les études épidémiologiques appliquées à la grossesse s'avèrent insuffisantes. En France, la plupart des études ont été réalisées à l'aide d'un questionnaire soumis aux femmes après leur accouchement (1, 2).

Ce type de méthode expose au biais de mémorisation (3). Les échantillons étudiés se composent, le plus souvent, de femmes ayant accouché en milieu hospitalier (2, 4). Cette population cible n'est pas représentative de la population générale (fréquence plus élevée de grossesses à risque, caractéristiques sociodémographiques différentes).

Des médecins démunis d'informations pertinentes

En raison de l'insuffisance des données, les médecins se trouvent dépourvus d'informations pertinentes en matière de prescription de médicaments pendant la grossesse. *Le Dictionnaire VIDAL*, qui compile les résumés officiels des caractéristiques des médicaments, source essentielle d'informations pour le médecin, affiche parfois des mentions restrictives rendant difficile la prescription et se révélant quelquefois alarmantes lorsque la patiente a déjà pris le médicament. Les mentions "déconseillé" ou "préférable de ne pas utiliser chez la femme enceinte" ne signifient pas toujours que le médicament est réellement dangereux pour le fœtus, mais découlent en règle générale de l'insuffisance des données humaines disponibles. D'autres médicaments non encore révisés ne possèdent pas de rubrique "Grossesse", ce qui ne signifie pas qu'ils ne présentent aucun danger. Le médecin dispose donc d'un nombre extrêmement restreint de médicaments correctement évalués pendant la grossesse.

1. Évaluation chez la femme enceinte des médicaments et de leurs risques.

* Service de pharmacologie clinique, CHU de Toulouse, centre Midi-Pyrénées de pharmacovigilance, de pharmaco-épidémiologie et d'information sur le médicament, unité de pharmaco-épidémiologie, EA3696, université de Toulouse.

** Centre de diagnostic anténatal, CHU de Toulouse.

*** Protection maternelle et infantile, Toulouse.

**** Caisse primaire d'assurance maladie de la Haute-Garonne, Toulouse.

***** Centre d'études des sécurités du système d'information, CNAMTS, Paris.

***** Caisse régionale d'assurance maladie Midi-Pyrénées, Toulouse.

***** Centre de référence sur les agents tératogènes, Paris.

Points forts⁺

- » EFEMERIS est une base de données de prescription chez les femmes enceintes, obtenue en croisant trois bases de données nominatives après double anonymisation.
- » EFEMERIS comporte 29 880 paires "femme-issu de grossesse". Onze médicaments différents sont prescrits en moyenne pendant la grossesse. Parmi les médicaments prescrits, nombreuses sont ceux qui ne sont pas évalués chez la femme enceinte.
- » Comparativement aux bases de données d'autres pays, EFEMERIS renferme les dates exactes de début de grossesse et donc d'exposition au médicament, les interruptions de grossesse, le suivi des enfants jusqu'à l'âge de 9 mois.
- » L'enregistrement de ces données permettra d'apprécier le risque tératogène d'un plus grand nombre de médicaments, d'évaluer l'impact des mesures mises en place par les autorités de santé et de contribuer à des évaluations internationales.

Beaucoup de médicaments prescrits aux femmes enceintes !

Des études réalisées en France (1, 5) retrouvent pourtant un nombre élevé de spécialités pharmaceutiques prescrites aux femmes enceintes (6 à 14 spécialités prescrites par femme au cours de la grossesse, selon ces études).

Ainsi, une étude de prescription de médicaments pendant la grossesse (5), publiée en 2000, à partir des données archivées à la Caisse primaire d'assurance maladie (CPAM) de la Haute-Garonne, nous a permis de montrer une très large prescription de médicaments pendant la grossesse (en moyenne 16 principes actifs différents prescrits par femme). Certains médicaments aux effets tératogènes connus, et pour lesquels le risque encouru prédomine sur le bénéfice attendu, sont encore trop souvent prescrits (misoprostol, anti-inflammatoires non stéroïdiens au cours du troisième trimestre de grossesse, inhibiteurs de l'enzyme de conversion, etc.). Nous avons également noté une large prescription de médicaments non évalués pendant la grossesse chez l'humain et chez les animaux (79 % de femmes exposées).

Des bases de données non disponibles en France

Le suivi systématique des femmes enceintes exposées aux médicaments constitue donc une source d'informations essentielle pour évaluer le risque lié à la prise de médicaments pendant la grossesse. Des banques de données de prescriptions de médicaments pendant la grossesse sont en place et sont exploitées dans de nombreux pays (Royaume-Uni, Finlande, Danemark, Suède, etc.) [6-9]. Elles jouent un rôle d'alerte sur le plan des effets malformatifs. Elles permettent également l'évaluation des pratiques de prescription des médecins et la mise en place d'études d'incidence des malformations liées à l'exposition à certains médicaments. Ces études ont pour objectif de détecter des médicaments à risque pour le fœtus, mais également de montrer l'innocuité de certains d'entre eux afin d'élargir l'éventail disponible pour le médecin. À titre d'exemples, deux études concernant les risques liés à la prise d'anti-

convulsivants et d'antihistaminiques H2 pendant la grossesse et utilisant la base de données GPRD (*General Practice Research Database*) au Royaume-Uni ont été publiées (10, 11).

En termes de pharmaco-économie, ces bases de données permettent d'évaluer les coûts associés aux prescriptions de médicaments pendant la grossesse, et notamment ceux relatifs à la prise en charge des effets fâcheux chez les enfants. Il est nécessaire que ces dispositifs de surveillance existent dans tous les pays, en raison des différences dans les médicaments mis à disposition des prescripteurs et des particularités nationales de prescription. Par exemple, en France, environ 50 % des femmes consomment des veinotoniques pendant leur grossesse (9), alors que ces médicaments ne sont pas utilisés ou le sont moins dans les autres pays. Des registres de malformations existent en France ; leurs objectifs et méthodes (études cas-témoin rétrospectives) différent et sont complémentaires d'études réalisées à partir de bases de prescription.

Une étude pilote de faisabilité (données 2005)

Dans le service de pharmacologie clinique du CHU de Toulouse, nous avons mis en place une base de données croisant les données de prescriptions de médicaments pendant la grossesse (informations provenant de l'Assurance maladie) et celles sur les issues de ces grossesses (informations concernant les nouveau-nés, présentes dans les certificats de santé obligatoires à 8 jours et 9 mois de la Protection maternelle et infantile [PMI]), ainsi que les interruptions médicales de grossesse du centre de diagnostic anténatal du CHU de Toulouse). Cette étude pilote de faisabilité avait pour objectif de montrer la possibilité de constituer une base de données fiable permettant l'évaluation du risque lié à la prise de médicaments pendant la grossesse. Nous avons inclus dans cette étude toutes les femmes ayant accouché sur une période de 1 an (données 2005) en Haute-Garonne.

Au cours de cette étude, nous avons mis en œuvre un système d'anonymisation des données avec le Centre d'études des sécurités du système d'information

Mots-clés

Médicament
Grossesse
Base de données de prescription
Pharmaco-épidémiologie
Malformation

Highlights

EFEMERIS is a prospective prescription database obtained by merging three different nominative databases which were made anonymous by an advanced double level anonymisation system.

EFEMERIS elicits the follow-up of drug prescriptions in pregnant women. The database is composed of 29,980 pairs mother-outcome. Women were prescribed about 11 different drugs during their pregnancy. Among them, a lot are not evaluated in pregnant women. Compared with several databases available in other countries, EFEMERIS provides exact data on period of exposure to drugs, pregnancy terminations, and the follow-up of the baby till 9 months after birth.

Recording these data would make it possible to assess the risk of malformations due to a greater number of drugs, to evaluate the impact of measures implemented by health authorities and to contribute to international drug evaluation studies.

Keywords

Drug prescription
Pregnancy
Prescription database
Pharmacoepidemiology
Malformation

(CESSI) de la CNAMTS (Caisse nationale d'Assurance maladie des travailleurs salariés). Avant croisement des données des différentes sources, nous avons contrôlé la qualité (gestion des erreurs et données aberrantes, gestion des doublons, contrôle des dates de prescription, des codages ATC des médicaments, etc.). Après croisement des bases de données, nous avons réalisé un contrôle de qualité de ce croisement (fiabilité du croisement). Nous avons finalement obtenu, une base de données incluant les prescriptions de médicaments (pendant toute la durée de la grossesse) de 10 174 femmes et leur issue de grossesse (30 interruptions médicales de grossesse et 10 144 naissances). Nous avons estimé un taux de perte lors du croisement des données de seulement 6 % (par rapport au nombre de grossesses déclarées

en Haute-Garonne, au régime général, pendant la période d'étude).

Nous avons comparé la population de nouveau-nés de notre base de données à celles des données de la littérature (Enquête nationale périnatale de 2003, données issues du registre Centre-Est des malformations congénitales et de l'*European Registration of Congenital Anomalies*, etc.). Ces comparaisons montrent que notre base de données est bien représentative des caractéristiques de la population générale française (12).

L'étude EFEMERIS (données 2007-2009)

Il est indispensable de poursuivre l'enregistrement des données de prescription et des issues de grossesse : l'objectif principal de l'étude EFEMERIS est de réaliser l'enregistrement des médicaments prescrits et délivrés à près de 30 000 femmes enceintes, ainsi que l'enregistrement des issues de leur grossesse, afin de rechercher les effets potentiels de l'exposition aux différents médicaments sur le nouveau-né (prématurité, malformations, pathologies néonatales). Le traitement de ces données permettra de détecter des médicaments à risque pour le fœtus et d'assurer un rôle d'alerte sur le plan des effets malformatifs, mais également de mettre en évidence l'innocuité potentielle d'autres médicaments encore mal évalués.

L'objectif secondaire est d'observer les pratiques de prescription des médecins et de définir les différents domaines nécessitant une meilleure information.

La base de données sera constituée dans le prolongement de l'étude de faisabilité, par le croisement des données de prescription de médicaments pendant la grossesse de la CPAM de la Haute-Garonne et celles des issues de grossesse enregistrées à la PMI et au centre de diagnostic anténatal. Pour cette étude, nous avons obtenu un avis favorable à la demande d'avis relative au traitement automatisé d'informations nominatives auprès de la Commission nationale de l'informatique et des libertés.

L'analyse intermédiaire des données sur 3 ans (2004-2007) permet de recenser 29 880 paires "femme-issue de grossesse" (figure). Plus de 95 % des femmes ont eu au moins une prescription de médicaments remboursés pendant leur grossesse, avec une moyenne de $11,0 \pm 7,8$ principes actifs différents.

Le tableau présente le "palmarès" des principes actifs prescrits au cours des 56 premiers jours de

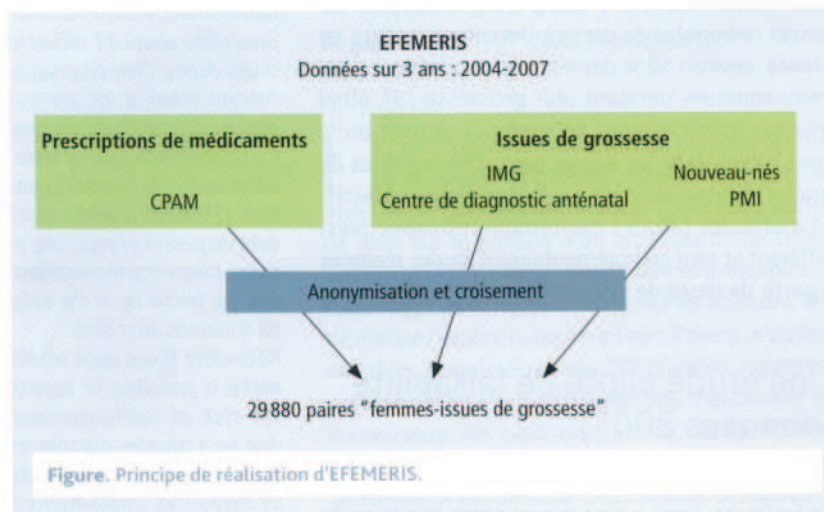


Tableau. "Palmarès" des principes actifs prescrits au cours des 56 premiers jours de grossesse.

Principes actifs (prescrits au cours de l'organogenèse)	Nombre de femmes	Pourcentage de femmes
Paracétamol	7839	26,2
Métoclopramide	3848	12,9
Phloroglucinol	3796	12,7
Acide folique	3409	11,4
Dompéridone	3062	10,2
Magnésium	1918	6,4
Amoxicilline	1822	6,1
Lévothyroxine	1603	5,4
Hélicidine	1518	5,1
Progestérone	1486	5,0
Fer	1476	4,9
Métopimazine	1469	4,9
Chlorhexidine	1371	4,6
Econazole	1285	4,3
Ibuprofène	1044	3,5
Tuaminoheptane	1018	3,4

grossesse. On y retrouve une forte proportion de médicaments mal évalués chez la femme enceinte (phloroglucinol, dompéridone, héliodine, etc.). L'analyse des données se poursuit.

Conclusion

Les premiers résultats montrent la faisabilité de la mise en place d'une base de données française de prescription de médicaments et d'issues de grossesse. La poursuite de l'enregistrement de ces données permettrait d'apprécier le risque malformatif d'un plus grand nombre de médi-

caments, ou au contraire de montrer l'innocuité potentielle d'autres médicaments. Cette base de données constituerait un observatoire des prescriptions de médicaments chez la femme enceinte et permettrait d'évaluer l'impact des mesures mises en place par les autorités de santé ou de mettre en évidence des domaines nécessitant la diffusion de plus d'informations sur les risques des médicaments pendant la grossesse auprès des professionnels de santé. Elle permettrait également de participer à des études pharmaco-épidémiologiques européennes ou internationales pour l'évaluation du risque des médicaments chez la femme enceinte. ■

Références bibliographiques

- Gobet JC, Petit G, Rotivel Y, Loupi E, Descotes J, Lery N. Consommation médicamenteuse de la femme enceinte : à propos d'une enquête rétrospective chez 1 000 femmes ayant accouché dans les maternités lyonnaises. *Lyon Medical* 1980;20:403-9.
- Jonville AP, Lionnet C, Swar A et al. Consommation médicamenteuse en fin de grossesse. *Thérapie* 1991; 46:379-82.
- De Jong-Van Den Berg LTW, Waardenburg CM, Haaijer-ruskamp FM, Duker MNG, Wesseling H. Drug use in pregnancy: a comparative appraisal of data collecting methods. *Eur J Clin Pharmacol* 1993; 45:9-14.
- Damase-Michel C, Lapeyre-Mestre M, Moly C, Fournié A, Montastruc JL. Consommation de médicaments pendant la grossesse : enquête auprès de 250 femmes en consultation dans un CHU. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2000; 29:77-85.
- Lacroix I, Damase-Michel C, Lapeyre-Mestre M, Montastruc JL. Prescription of drugs during pregnancy in France. *Lancet* 2000;356:1735-6.
- García Rodríguez LA, Perez Gutthann S. Use of the UK General Practice Research Database for pharmacoepidemiology. *Br J Clin Pharmacol* 1998;45:419-25.
- Hemminki E, Gissler M. Quantity and targeting of antenatal care in Finland. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1993;72:24-30.
- Hjollund NH. Information on previous spontaneous abortions in the Medical Birth Registry. *Ugeskr Laeger*, 1996;158:4746-8.
- Gunnarskog J, Bengt Källén AJ. Drug intoxication during pregnancy: a study with central registries. *Reproductive toxicology* 1993;2:117-21.
- Ruigómez A, García Rodríguez LA, Cattaruzzi C et al. Use of cimetidine, omeprazole, and ranitidine in pregnant women and pregnancy outcomes. *Am J Epidemiol* 1999;150:476-81.
- Jick SS, Terris BZ. Anticonvulsants and congenital malformations. *Pharmacotherapy* 1997;17:561-4.
- Lacroix I, Hurault C, Sarramon MF et al. Prescription of drugs during pregnancy: a study using EFEMERIS, the new French database. *Eur J Clin Pharmacol* 2009;65:839-46.