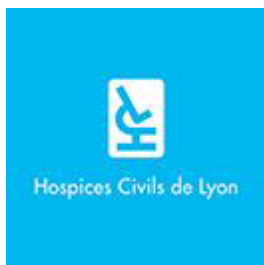


<http://portaildoc.univ-lyon1.fr>

Creative commons : Paternité - Pas d'Utilisation Commerciale -
Pas de Modification 2.0 France (CC BY-NC-ND 2.0)



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr>



MÉMOIRE DE DIPLÔME D'ÉTAT DE SAGE-FEMME

Réalisé au sein de

L'Université Claude Bernard– Lyon 1

UFR de médecine et maïeutique Lyon Sud Charles Mérieux

Analyse descriptive et comparative de l'exposition aux médicaments pendant la grossesse à travers deux sources d'information au sein d'une cohorte lyonnaise

Sophie YVOREL
Née le 11 janvier 1997

Dr Aurore GOURAUD, Médecin Pharmacologie Centre
de pharmacovigilance, centre antipoison, hospices
civils de Lyon, Lyon France

Directeur de mémoire

Kober Pascal, enseignant sage-femme,
Faculté de médecine et maïeutique Lyon Sud

Enseignant

REMERCIEMENTS

Je tiens premièrement à remercier toutes les personnes ayant participé à la réalisation de ce mémoire :

- Le Docteur Aurore Gouraud, directrice de ce mémoire, pour toutes ses connaissances ainsi que pour sa gentillesse à mon égard ;
- Monsieur Pascal Kober, sage-femme enseignant et guidant de ce mémoire, pour son écoute et pour sa bienveillance ;
- Monsieur Laurent Gaucher, sage-femme, pour l'aide précieuse qu'il a su me fournir à toutes les étapes ainsi que pour sa grande disponibilité ;
- Madame Sophie Hommey du Service Recherche et Epidémiologie Clinique des Hospices Civils pour le temps qu'elle a su accorder à mon projet ;

Mais je tiens également à remercier toutes les personnes m'ayant soutenue lors de ces cinq années d'étude :

- Mes parents pour l'éducation et tout l'amour qu'ils ont su m'apporter, pour leur soutien et leur dévouement à toutes épreuves, pour tout ce qu'ils m'ont transmis et pour avoir permis à leurs trois enfants de faire de leur passion un métier ;
- Ma sœur jumelle, présente à mes côtés depuis le commencement de la vie, qui a toujours été persuadée que je parviendrai à devenir sage-femme et qui a su me le rappeler aux moments où j'en avais le plus besoin ;
- Mon frère, futur cardiologue et ma belle-sœur, sage-femme, pour toutes les heures de révisions passées ensemble et pour tout le soutien qu'ils m'ont apporté que ce soit à la maison ou même sur les lieux de stage ;
- Mes amies, toute ma famille et belle-famille pour tous les moments passés ensemble sans lesquels il serait été difficile de tenir ;
- Mes collègues de promotion avec lesquels nous formons un groupe soudé à toute épreuve ;
- Et enfin mon compagnon pour son amour, sa patience et son écoute au cours de ces cinq années, pour sa bonne humeur et pour toutes les fois où il a su me redonner confiance grâce au regard qu'il pose sur moi au quotidien.

GLOSSAIRE

Classification ATC : Classification Anatomique, Thérapeutique et Chimique

CRAT : Centre de Référence sur les Agents Tératogènes

DCI : Dénomination Commune Internationale

EFEMERIS : Evaluation chez la Femme Enceinte des MEdicaments et de leurs RISques

ERASME : Extraction, Recherche, Analyse pour un Suivi Médico Economique

HAS : Haute Autorité de Santé

HCL : Hospices Civiles de Lyon

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PREGMED : Prevalence, trend, and maternal adverse effect of medication use during pregnancy

PROSPERO : Programme de Recherche sur l'Optimisation du Suivi des Patientes à Risque en Obstétrique

SA : Semaine d'aménorrhée

SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
1. MATERIEL ET METHODE	2
1.1. Type d'étude	2
1.2. Etude PROSPERO : descriptif	3
1.3. Recueil des données	4
1.4. Analyse des populations étudiées	5
1.5. Analyse des lignes de traitement	6
2. RESULTATS	8
2.1. Caractéristiques des populations étudiées	8
2.2. Mise en comparaison des consommations médicamenteuses pour les populations « auto déclaration » et « ERASME »	11
2.3. Comparaison des données pour la population « auto déclaration + ERASME »	14
3. DISCUSSION	16
3.1. Synthèse des principaux résultats et interprétations	16
3.2. Comparaison des résultats avec ceux de la littérature	19
3.2.1. Objectif principal : Analyse de la concordance de deux sources de données	19
3.2.2. Objectif secondaire : Analyse de la représentativité de notre cohorte lyonnaise par rapport à la population française	22
3.3. Forces et faiblesses de l'étude	23
3.3.1. Les forces	23
3.3.2. Les faiblesses	23
3.4. Implications et perspectives	24
CONCLUSION	25
BIBLIOGRAPHIE	26
ANNEXES	

INTRODUCTION

Depuis une quinzaine d'années, la surmédicalisation de la grossesse dans les pays industrialisés est questionnée, conduisant l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) à publier des recommandations afin de remettre la femme au centre de cette prise en charge (1–3). En France, le déploiement du « Programme d'optimisation de la pertinence des césariennes programmées » par la Haute Autorité de Santé (HAS), et la mise en place de l'expérimentation des maisons de naissance ont suivi cette tendance (4,5).

La place du médicament dans ce contexte d'évolution des pratiques n'est à ce jour peu ou pas discutée. Pourtant, les possibles effets des médicaments sur l'embryon puis le fœtus restent au cœur de polémiques et sont une source d'inquiétude pour les femmes enceintes et les professionnels de santé qui surestiment fréquemment ces risques (6–9). Malgré ce constat, la consommation des médicaments par les femmes enceintes reste élevée et semble même en augmentation avec selon les études et les pays entre 60% (pays nordiques) et 97% (France) des femmes enceintes recevant au moins un médicament au cours de la grossesse (10).

Mieux évaluer le risque des médicaments au cours de la grossesse afin de mieux informer les patientes et les professionnels de santé paraît donc essentiel. Or les essais cliniques visant à améliorer l'efficacité et la sécurité de la prise en charge médicamenteuse des femmes enceintes restent exceptionnels (11) et cette évaluation repose essentiellement sur des études observationnelles. Au sein de ces études, la validité des données décrivant l'exposition médicamenteuse a été

particulièrement critiquée. Ces expositions pouvaient être recueillies par interrogatoire des femmes elles-mêmes ou par analyse des données de remboursement pris en charge par les systèmes de santé. A l'étranger, plusieurs études de comparaison ont montré que la concordance de ces deux types de sources d'information variait en fonction de la classe du médicament et de la durée du traitement (12–14).

Notre objectif principal était donc d'évaluer la concordance de deux sources de données (déclaratif des patientes et données de remboursement) au sein d'une cohorte de femmes enceintes françaises afin de proposer la meilleure méthodologie de recueil de données d'exposition pour la mise en œuvre de futures études.

Grâce à l'état des lieux des consommations médicamenteuses pour ces femmes, l'objectif secondaire cherchait quant à lui à savoir si notre population était ou non représentative de la population française.

1. MATERIEL ET METHODE

1.1. Type d'étude

Le travail que nous avons mené est une étude descriptive et comparative se basant sur le projet PROSPERO (Programme de Recherche sur l'Optimisation du Suivi des Patientes à Risque en Obstétrique). A partir de cette cohorte, nous avons analysé les données selon deux types de source : celle de l'auto déclaration faite par les patientes au cours de ce projet et celle provenant d'un système informationnel de l'Assurance Maladie (ERASME = Extraction, Recherche, Analyse pour un Suivi Médico Economique).

1.2. Etude PROSPERO : descriptif

PROSPERO a été menée dans deux établissements des Hospices Civiles de Lyon (HCL) entre le 5 décembre 2016 et le 10 juillet 2018 (15). L'objectif de cette étude était de mesurer l'impact d'un système d'information médicale partagé ville-patient-hôpital sur la conformité du suivi prénatal des patientes selon leurs facteurs de risque. Pour ce faire, plusieurs étapes ont été effectuées :

- 1) Recueil des facteurs de risque en début de grossesse
- 2) Définition d'un parcours personnalisé pour chaque patiente
- 3) Suivi monitoré et adapté par une sage-femme coordinatrice
- 4) Ré-évaluation des facteurs de risque à l'entrée en salle d'accouchement et pendant le travail

Les critères d'inclusion pour cette étude étaient les suivants :

- Patiente dont la première consultation au sein de l'hôpital s'est déroulée avant 13 semaines d'aménorrhée,
- Patiente comprenant et parlant le français,
- Patiente assignée au régime général,
- Patiente possédant un accès à internet,
- Patiente informée et ayant donné son consentement pour la participation à l'étude.

Par la suite, ont été exclues toutes les femmes ayant subi une fausse couche précoce ou tardive (avant 22 semaines d'aménorrhée) ou une interruption médicale de grossesse ainsi que celles s'étant volontairement retirées de l'étude ou ayant changé de maternité en cours de grossesse (exemple : déménagement).

En partant de cela, les patientes ont dû répondre à un certain nombre de questionnaires en ligne tout au long de leur grossesse et jusqu'à deux mois après

l'accouchement. Afin d'anonymiser les réponses, chacune d'entre elles possédait un numéro d'inclusion à huit caractères qu'elles devaient renseigner à chaque fois.

Premièrement, toutes les participantes ont dû remplir un relevé de début de grossesse permettant le recueil d'informations générales (exemples : nombre d'enfants à charge, situation professionnelle, type de protection sociale, revenus nets mensuels pour le foyer, etc...). Ensuite, elles pouvaient se connecter à tout moment afin de remplir un questionnaire mensuel leur demandant de renseigner un certain nombre d'éléments sur le mois qui venait de s'écouler (exemples : nombre de consultations effectuées, échographies, consommation d'éventuels traitements, poids, tension artérielle, etc...). Enfin, les participantes devaient remplir un relevé de fin de grossesse ainsi qu'effectuer une évaluation de leur satisfaction et de leur anxiété (concernant le suivi et l'accouchement).

Afin d'augmenter le taux de réponse, un rappel leur a été envoyé par mail chaque mois, une quinzaine de jours avant et après l'accouchement ainsi qu'à deux mois du post-partum.

1.3. Recueil des données

Premièrement, en ce qui concernait les données déclaratives issues de PROSPERO, nous nous sommes tout particulièrement intéressés aux recueils des consommations médicamenteuses. Cette partie du questionnaire était semi-structurée proposant des champs codés pour les médicaments les plus utilisés au cours de la grossesse (exemple : paracétamol, phloroglucinol, fer...) et pour les indications les plus fréquentes ainsi que des champs en texte libre (Cf [annexe I](#)).

Aucune codification n'avait été mise en place pour l'absence de consommation de médicament, les cases non remplies étaient donc soit liées à une absence de consommation de médicaments au cours de la grossesse, soit à une mauvaise

participation aux questionnaires de la part de la patiente. Afin de pallier au mieux à cette problématique, nous avons essayé d'identifier les patientes actives au sein de l'étude. Cependant, nous possédions pour chacune d'entre elles seulement leurs dates de première et dernière connexions aux questionnaires en ligne. Nous avons ainsi décidé d'appliquer la définition suivante pour caractériser les patientes actives :

- S'étant connectées aux questionnaires en ligne plus d'une fois,
- Dont les dates de première et dernière connexions à l'étude étaient espacées de plus de quatre semaines.

Celles ne correspondant pas à ces critères ont été exclues de notre analyse.

Deuxièmement, afin de recueillir les données de remboursement pour la cohorte de PROSPERO, nous nous sommes tournés vers un système informationnel de l'Assurance Maladie : l'ERASME.

1.4. Analyse des populations étudiées

Pour notre travail, la création de trois populations distinctes au sein de la cohorte PROSPERO a été nécessaire. Premièrement, nous voulions décrire la consommation des médicaments déclarés par les femmes elles-mêmes. La population n°1 (appelée « auto déclaration ») était alors composée de toutes les patientes ayant participé activement à l'étude PROSPERO selon les critères que nous avons définis ci-dessus. Deuxièmement, nous voulions étudier tous les remboursements qu'elles avaient perçu pour des médicaments. Ici, seules celles dont nous possédions la totalité des données de remboursement ont été analysées (population appelée « ERASME »). Ces deux premiers groupes nous ont permis de comparer les consommations médicamenteuses de femmes enceintes lyonnaises en fonction de la source utilisée : l'auto déclaration des patientes ou le système de remboursement français. Finalement, afin de pallier aux possibles biais de sélection

en comparant les consommations de deux populations non identiques, nous avons vérifié la concordance de ces deux sources de données au sein d'une seule et même population. Il nous a alors fallu sélectionner les patientes ayant participé activement à l'étude PROSPERO et pour lesquelles nous possédions des données exhaustives de remboursement des médicaments (population « auto déclaration + ERASME »).

Afin d'avoir des renseignements sur les caractéristiques de ces populations, l'âge des patientes au moment de l'accouchement ainsi que l'âge gestationnel et l'état de l'enfant à la naissance (vivant / mort-né) ont été extraits des données PROSPERO. Avant de déterminer l'âge maternel et l'âge gestationnel moyens à la naissance, nous avons au préalable étudié la normalité de leur répartition grâce au logiciel R version 2.5-1 (16). Pour chacune des trois populations, nous avons tout d'abord représenté graphiquement la répartition des âges maternels et des âges gestationnels afin de pouvoir en faire une première analyse visuelle. Pour plus de précision, nous avons finalement vérifié via des tests de normalité de la fonction Rcommander du logiciel si les données suivaient ou non une loi normale. Les tests utilisés ont été différents en fonction des groupes de données : test de Shapiro-Wilk ou test d'Anderson-Darling.

1.5. Analyse des lignes de traitement

L'ensemble des médicaments déclarés et/ou remboursés ont été classés selon la classification ATC (Anatomique, Thérapeutique et Chimique) qui divise les médicaments en différents groupes selon l'organe ou le système sur lequel ils agissent ou leurs caractéristiques thérapeutiques et chimiques. Nous nous sommes limités au niveau 2 correspondant au sous-groupe pharmacologique ou thérapeutique principal et apportant une précision suffisante pour notre analyse. Un travail de reclassement a été nécessaire pour certaines spécialités afin

d'homogénéiser l'analyse (exemple Aspegic 100 : classification initiale = N02 Analgésiques ; classification retenue = B01 Antithrombotique).

A l'exception des médicaments déclarés sous forme de champs codés via les questionnaires PROSPERO, l'ensemble des autres traitements nous ont été fournis soit :

- Sous forme de texte libre pour les données déclaratives, correspondant alors soit à des noms de spécialité, soit à des DCI (Dénomination Commune Internationale), soit parfois à des noms de classe thérapeutique (exemple : « antibiotique »),
- Sous forme de nom de spécialité pour les données de remboursement.

L'ensemble des lignes de traitement a donc été retravaillé dans le but d'identifier pour chaque médicament la DCI correspondante afin de pouvoir regrouper toutes les préparations pharmaceutiques différentes contenant le même principe actif (ex : « Doliprane » et « Efferalgan » regroupés en « Paracétamol »).

Par ailleurs, n'ont été considérés pour chaque patiente, que les médicaments différents reçus pendant la grossesse (exemple : remboursement d'Inexium puis de esomeprazole Mylan = 1 médicament).

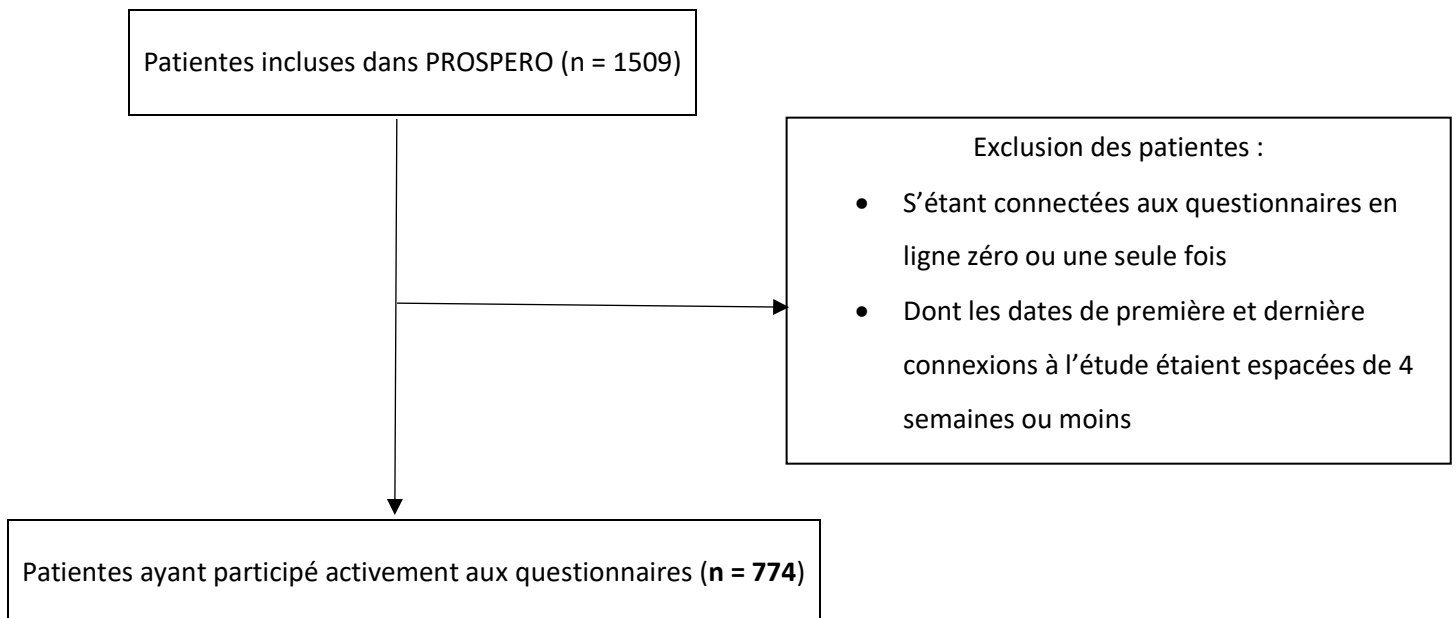
En ce qui concerne les médicaments remboursés, nous avons comparé pour chacun d'entre eux leur date de délivrance aux dates de début et de fin de grossesse afin d'exclure tous les médicaments délivrés avant ou après la grossesse. Nous avons également décidé d'exclure l'ensemble des médicaments dont la date de délivrance correspondait à la date d'accouchement, considérant qu'il y avait peu de chance pour qu'ils aient été consommés avant la naissance.

2. RESULTATS

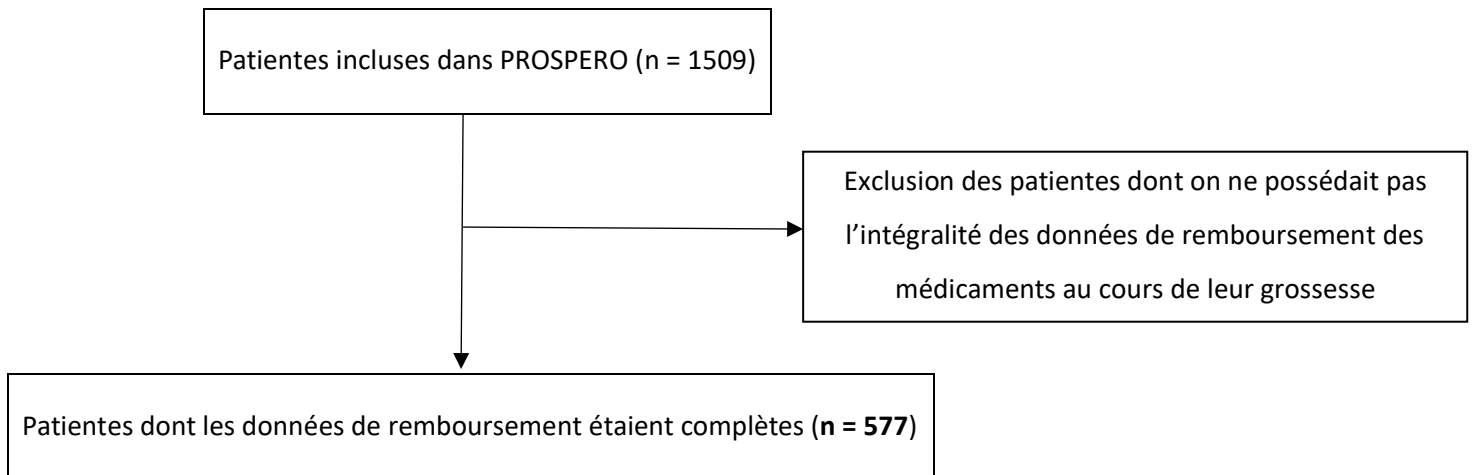
2.1. Caractéristiques des populations étudiées

Nous avons vu ci-dessus que trois populations distinctes nous ont été nécessaires. La première, faite de patientes ayant participé activement à l'étude PROSPERO, était composée de 774 femmes enceintes soit de 51,29% de la cohorte initiale. La seconde était constituée par celles dont nous possédions l'ensemble des données de remboursement de médicaments sur la période de leur grossesse et s'élevait à 577 patientes (38,24%). Enfin, la troisième était formée par 231 personnes (15,31%) ayant participé activement à l'étude PROSPERO et pour lesquelles nous possédions également toutes les données de remboursement. Un flow chart de ces trois populations est représenté dans la [figure 1](#).

Population n°1 : « auto déclaration »



Population n°2 : « ERASME »



Population n°3 : « auto déclaration + ERASME »

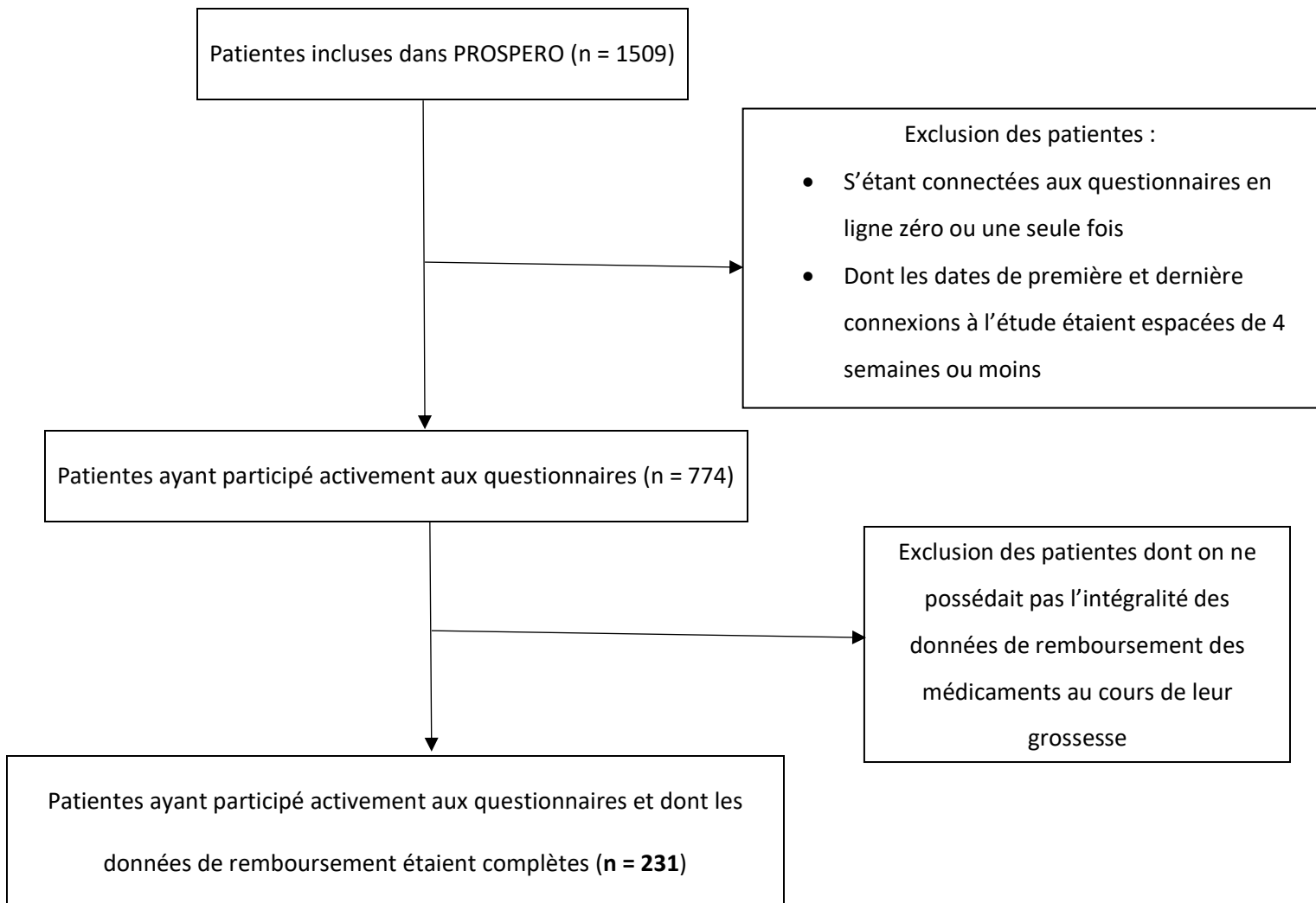


Figure 1 : Flow chart

Pour chacune des trois populations nous avons tout d’abord représenté graphiquement, via le logiciel R, la répartition des âges maternels et âges gestationnels à la naissance (Cf [annexe II](#)). Aucun des six graphiques ne semblaient présenter une courbe de Gauss. Visuellement, les six groupements de données ne paraissaient donc pas suivre une loi normale.

Pour plus de précision, nous avons ensuite vérifié la normalité de leur répartition grâce aux tests de la fonction Rcommander du logiciel (Cf [annexe II](#)). Dans les six cas la p-value était inférieure au seuil de 0,05 ce qui signifiait donc qu’effectivement, aucun d’entre eux ne suivait une loi normale. Par la suite, ce ne sont alors non pas les moyennes qui ont dû être utilisées mais les médianes.

Le [tableau 1](#) récapitule l’ensemble des caractéristiques pour ces trois populations.

Tableau 1 : Caractéristiques des trois populations étudiées

	Population « auto déclaration »	Population « ERASME »	Population « auto déclaration + ERASME »
n	774	577	231
Age maternel à l’accouchement Inconnu pour 25 ^{ème} percentile 75 ^{ème} percentile Médiane	84 patientes 28,06 ans 33,98 ans 31,54 ans	0 patiente 27,77 ans 33,02 ans 30,55 ans	9 patientes 28,51 ans 34,02 ans 31,02 ans
Age gestationnel à l’accouchement Inconnu pour 25 ^{ème} percentile 75 ^{ème} percentile Médiane	65 naissances 39 SA 40+6 SA 40 SA	0 naissance 38+5 SA 40+6 SA 40 SA	10 naissances 38+5 SA 41+1 SA 39+6 SA
Etat de l’enfant Inconnu pour Vivant Mort-né	82 nouveau-nés 690 2	13 nouveau-nés 520 3	0 nouveau-né 230 1

2.2. Mise en comparaison des consommations médicamenteuses pour les populations « auto déclaration » et « ERASME »

Pour la population « auto déclaration » faite de 774 femmes enceintes, 16.54% d'entre elles (soit 128 femmes) n'ont déclaré aucune prise médicamenteuse pendant leur grossesse. 646 patientes soit 83,46% de cette population ont donc déclaré avoir consommé au moins un médicament.

Le total des médicaments consommés était de 2166, ce qui faisait une moyenne de 2,80 médicaments par femme. Parmi ces 2166 médicaments, 160 principes actifs différents ont été comptabilisés. Si l'on prend en considération les différentes sous-classes ATC, 46 d'entre elles ont été représentées.

Pour la population « ERASME », 41 femmes sur les 577 (soit 7,11%) n'ont perçu aucun médicament au cours de leur grossesse. Au moins un médicament a donc été délivré pour 92,89% des patientes soit pour 536 femmes enceintes.

6736 médicaments leur ont été remboursés ce qui correspondait à une moyenne de 11,67 médicaments par parturiente. Nous avons comptabilisé 201 principes actifs différents et 55 sous-classes ATC.

Le [tableau 2](#) ressece les vingt principes actifs les plus déclarés et les plus remboursés permettant ainsi leur comparaison.

Tableau 2 : Mise en comparaison de la consommation des principes actifs les plus fréquents dans les populations « auto déclaration » et « ERASME »

	Population « auto déclaration » : pourcentage de femmes ayant déclaré au moins une fois le principe actif	Population « ERASME » : pourcentage de femmes ayant été remboursées au moins une fois pour le principe actif	Pourcentage de corrélation entre les deux populations
Fer	48,71%	75,04%	64,91%
Paracétamol	27,00%	66,38%	40,67%
Vitamine D	4,78%	68,28%	7,00%
Phloroglucinol	27,13%	63,43%	42,77%
Acide folique	10,21%	38,47%	26,54%
Homéopathie	5,17%	30,33%	17,05%
Bicarbonate de sodium	5,81%	28,77%	20,19%
Magnésium	20,54%	0,19%	0,93%
Oméprazole	6,72%	18,89%	35,57%
Amoxicilline	5,30%	15,25%	34,75%
Tixocortol	0,78%	14,73%	5,30%
Macrogol	3,62%	13,34%	27,14%
Métoclopramide	2,71%	13,17%	20,58%
Fosfomycine	0,39%	11,61%	3,36%
« Complément alimentaire »	11,50%	-	-
Chlorhexidine	0,13%	10,92%	1,19%
« Vaccin grippe »	0,78%	10,75%	7,26%
Econazole	1,81%	10,23%	17,69%
Sertaconazole	1,29%	9,53%	13,54%
Prednisolone	1,42%	9,19%	15,45%
Immunoglobulines anti-D	1,55%	7,97%	19,45%
Dextrométhorphone	0,13%	6,93%	1,88%
Lévothyroxine sodique	3,75%	5,22%	71,84%
Progestérone	3,62%	5,22%	69,35%
Bioflavonoïdes	2,97%	0%	0%
Acide acétylsalicylique	2,46%	2,43%	98,78%
Doxylamine succinate	2,20%	0%	0%
« Antibiotiques »	2,20%	-	-

Nous pouvons voir que le principe actif le plus déclaré était le fer avec 48,71% des femmes ayant dit l'avoir consommé au moins une fois lors de leur grossesse. Il était suivi par le phloroglucinol avec une consommation par 27,13% des patientes, par le paracétamol avec 27% puis par le magnésium avec 20,54%. Quant aux données de la population « ERASME », le fer a été remboursé au moins une fois pour 433 patientes soit pour 75,04% de cette population. La vitamine D a elle été délivrée pour 68,28% des femmes, le paracétamol pour 66,38% et le phloroglucinol pour 63,43% d'entre elles.

D'après notre analyse, les meilleurs taux de corrélation entre les données déclarées et remboursées revenaient à l'acide acétylsalicylique (avec 98,78% de corrélation), le lévothyroxine sodique (avec 71,84% de corrélation), la progestérone (avec 69,35% de corrélation), le fer (avec 64,91% de corrélation) et le phloroglucinol (avec 42,77% de corrélation).

Si l'on prend en compte les différentes sous-classes ATC représentées, celles ayant été majoritaires pour la population « auto déclaration » étaient la « B03 : Préparations antianémiques » avec 62,79% des patientes ayant déclaré avoir consommé au moins un principe actif de cette classe, suivie par la « N02 : Analgésiques » (31,01%), la « A03 : Médicaments des troubles fonctionnels gastro-intestinaux » (28,30%) puis la « A12 : Suppléments minéraux » (21,58%). Quant à la population « ERASME », les sous-classes les plus représentées étaient la « A11 : Vitamines » avec 74,18% des femmes ayant eu au moins un remboursement pour cette classe, la « B03 : Préparations antianémiques » (63,60%), la « A03 : Médicaments des troubles fonctionnels gastro-intestinaux » (58,58%) puis la « N02 : Analgésiques » (54,59%).

2.3. Comparaison des données pour la population « auto déclaration + ERASME »

Le nombre de médicaments déclarés par les 231 patientes de la population « auto déclaration + ERASME » était de 656 soit une moyenne de 2,84 médicaments par femme. Le nombre de médicaments remboursés était quant à lui de 3284 soit une moyenne de 14,22 par femme.

Pour une meilleure représentativité, nous avons décidé d'analyser plus précisément les vingt-cinq principes actifs les plus fréquemment remboursés. La [figure 2](#) permet la comparaison des données déclaratives aux données de remboursement les concernant.

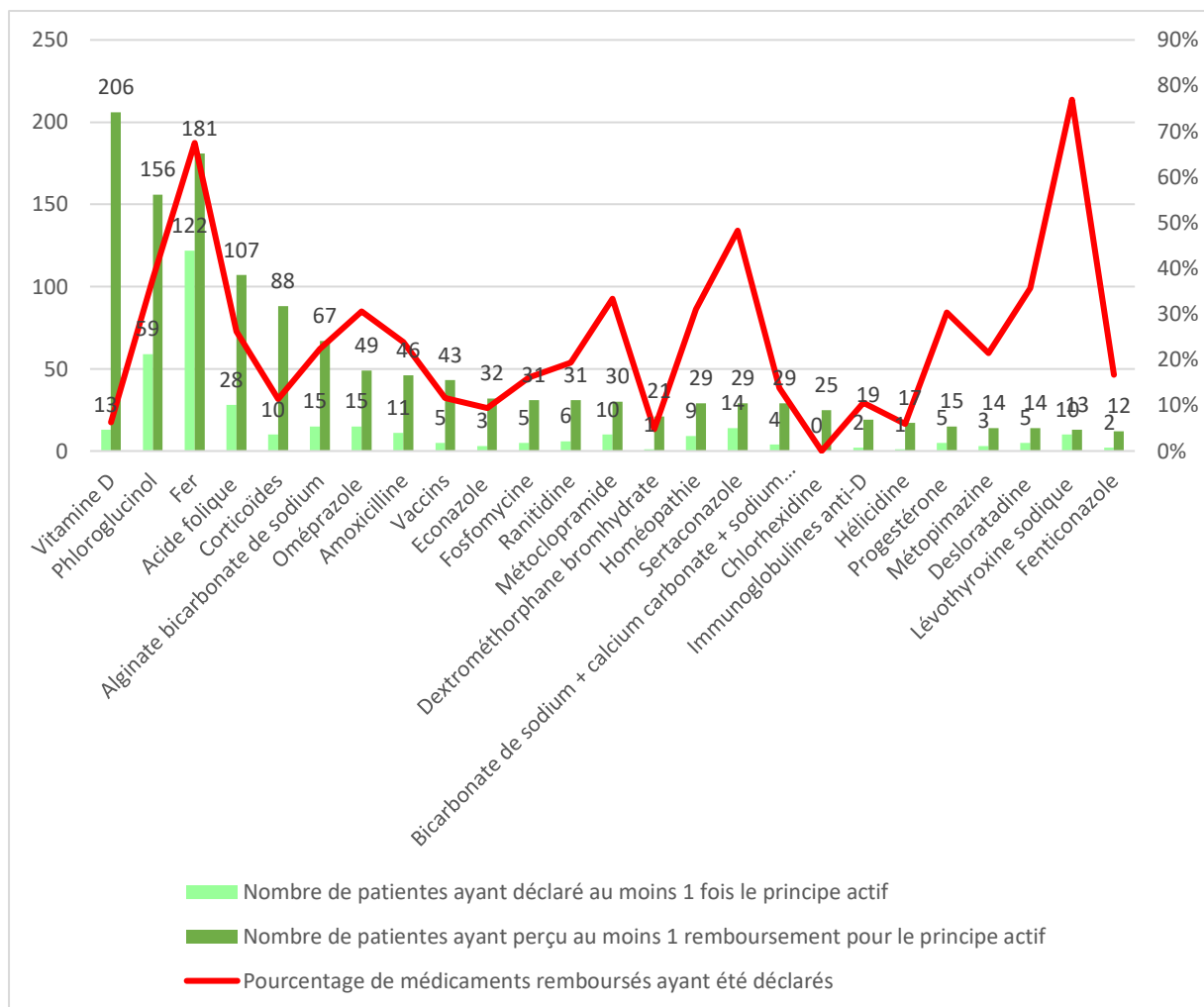


Figure 2 : Histogramme de comparaison des médicaments remboursés aux médicaments déclarés pour la population « auto déclaration + ERASME »

Parmi ces vingt-cinq médicaments, ceux pour lesquels le nombre de déclarations a été le plus proche du nombre de remboursements étaient le lévothyroxine sodique avec 76,92% de médicaments remboursés ayant aussi été déclarés, le fer avec 67,40%, le paracétamol avec 51,06%, le phloroglucinol avec 37,82% et le desloratadine avec 35,71%.

3. DISCUSSION

3.1. Synthèse des principaux résultats et interprétations

Nous avons montré dans notre étude que parmi les 1509 patientes incluses dans le projet PROSPERO, seule un peu plus de la moitié ont participé activement selon nos critères. L'un des premiers gros freins de la source déclarative était donc l'assiduité des participantes.

Par ailleurs, notre comparaison des populations « auto déclaration » et « ERASME » nous a montré qu'il existait d'importants écarts entre les données provenant des patientes elles-mêmes et celles provenant de l'Assurance Maladie. En effet, le nombre moyen de médicaments déclarés par femme est de 2,80 contre 11,67 remboursés. Si l'on prend en compte les vingt principes actifs les plus fréquents pour ces deux populations, leur pourcentage moyen de corrélation était seulement de 26,54%.

Finalement, afin de limiter le biais de sélection qui pourrait exister entre ces deux premiers groupes, nous avons analysé les données pour une même population (« auto déclaration + ERASME ») composée de 231 personnes. Malgré ça, nous avons là aussi pu observer une grande discordance entre les médicaments déclarés par les femmes enceintes et les médicaments qui leur étaient remboursés. En effet au sein de ce groupe, nous avons relevé 656 médicaments déclarés contre 3284 qui leur ont été remboursés. Elles ont donc en moyenne déclaré seulement 7,03% des médicaments qui leur avaient été délivrés.

Tout comme lors notre première comparaison, nous retrouvions parmi les cinq principes actifs les mieux déclarés de cette population, le lévothyroxine sodique, le fer et le phloroglucinol. La pole position appartenait au lévothyroxine sodique avec

76,92% de médicaments remboursés ayant été déclarés. Nous pouvons interpréter ce résultat par le fait que les femmes ont certainement davantage pensé à déclarer les médicaments qu'elles ont l'habitude de prendre, parfois depuis des années, et donc de décliner auprès des divers professionnels de santé, même hors grossesse.

En deuxième position nous avons relevé le fer, déclaré par 67,40% de ses consommatrices. Le fait que les traitements martiaux, tout comme le lévothyroxine sodique, soient généralement pris quotidiennement, a certainement dû engendrer moins d'oublis de déclaration et ce quel que soit le jour où elles ont répondu aux questionnaires.

Nous avons ensuite retrouvé le paracétamol (51,06%) puis le phloroglucinol (37,82%), la desloratadine (35,71%), l'alginate bicarbonate de sodium (34,40%), le métoclopramide (33,33%), etc... Nous pouvons alors remarquer que parmi les cinq médicaments les mieux déclarés, trois d'entre eux étaient codés dans les questionnaires PROSPERO. On peut effectivement facilement imaginer que les femmes ont davantage pensé à déclarer les éléments qui leur étaient proposés dans les items de réponse.

A contrario, parmi les vingt-cinq principes actifs les plus fréquemment remboursés, ceux ayant été déclarés à moins de 10% par les patientes étaient la chlorhexidine avec 25 remboursements pour aucune déclaration, le dextrométhorpane bromhydrate avec 21 remboursements pour 1 déclaration, l'hélicidine avec 17 remboursements pour 1 déclaration et la vitamine D avec 206 remboursements pour seulement 13 déclarations.

Nous nous sommes alors demandés si leur faible pourcentage de déclaration ne pouvait pas être lié au fait que les femmes enceintes ne les considéraient peut-

être pas réellement comme des médicaments à part entière. En ce qui concerne les trois premiers, leur forme galénique diffère de l'image que l'on pourrait avoir d'un médicament, classiquement représenté sous forme de gélule ou de comprimé. En effet, la chlorhexidine utilisée en tant qu'antiseptique se trouve dans des formes applicables localement. Le dextrométhorphan a lui été retrouvé dans trois préparations pharmaceutiques qui sont TUSSIDANE®, HUMEX® et ATUXANE® toutes trois étant des solutions buvables. De même que l'hélicidine se trouvant sous forme de sirop.

Finalement pour la vitamine D, n'ayant été déclarée que par 6,31% des 206 patientes utilisatrices, le résultat peut sans doute s'expliquer par le rôle préventif qu'elle détient. En effet, sa prise n'est associée à aucune pathologie ni à aucun trouble ressenti par les patientes. Nous pouvons ici mettre en parallèle la vitamine B9 (acide folique) qui a elle aussi été déclarée seulement par 26,17% des 107 patientes ayant perçu son remboursement.

Par ailleurs, même si pour la plupart des médicaments le nombre de remboursements était bien supérieur à celui des déclarations, nous avons relevé quelques principes actifs pour lesquels les déclarations étaient plus importantes. Nous pouvons citer les vitamines type Gynefam®, Oligobs®, Femibion® ou encore le magnésium et les probiotiques.

Après tous ces constats, il serait intéressant de mener une étude sur la perception que les femmes enceintes ont des médicaments qu'elles consomment. Les écarts observés sont-ils essentiellement dus à un oubli ou certains sont-ils la conséquence d'une vision erronée de ce qu'est réellement un médicament ?

3.2. Comparaison des résultats avec ceux de la littérature

3.2.1. Objectif principal : Analyse de la concordance de deux sources de données

L'analyse successive des données déclaratives puis des données de remboursement pour la population « auto déclaration + ERASME » nous a montré qu'elles n'étaient que très peu concordantes ! En effet, les femmes n'ont déclaré en moyenne que 2,84 principes actifs différents alors que 14,22 leur avaient été remboursés. Jamie R. et ses collaborateurs, dans une méta-analyse menée en 2011, ont eux aussi remarqué que les consommations présumées étaient moins importantes dans les études basées sur la déclaration des patientes par rapport à celles basées sur des données de remboursement (10).

Par ailleurs, une étude Danoise (13) avait quant à elle démontré en 2001 que le taux de conformité entre les médicaments déclarés par les femmes enceintes et ceux qui leur étaient remboursés était de 43%. Ils avaient de plus relevé le fait que la déclaration des patientes variait en fonction du type de médicament ; ceux utilisés de façon régulière pour des pathologies chroniques (ex : β -bloquants, insuline, hormones thyroïdiennes...) étaient davantage déclarés que ceux utilisés pour un traitement local et / ou à court terme (ex : antihistaminique, antibiotiques, antiacides...). C'est ce qu'avaient également remarqué en 2012 des Mexicains (12) ou encore une étude écossaise ayant conclu en 2018 que « la validité de l'auto déclaration variait selon les classes de médicaments » (14). C'est d'ailleurs les constats que nous avons aussi pu tirer de nos résultats puisque les médicaments les mieux déclarés étaient le lévothyroxine sodique et les traitements martiaux.

Il existerait donc une sous-déclaration de la part des femmes enceintes vis-à-vis de certaines classes de médicaments pour lesquelles les données de remboursement seraient alors plus fiables.

Cependant, l'un des gros biais des études ne se basant que sur des données de remboursement est l'automédication. En effet, deux études françaises ont démontré une prévalence des femmes ayant eu recours à l'automédication durant leur grossesse, tous trimestres confondus, atteignant respectivement 25% et 41,5% (17,18). Deux autres articles d'auteurs américains ont quant à eux souligné l'importance des « médicaments partagés » entre amis ou dans la famille (19,20). Le premier a démontré que 25% de la cohorte avaient déclaré avoir « emprunté ou partagé des médicaments d'ordonnance », le deuxième a conclu que la proportion des médicaments consommés provenant d'une source non médicale pouvait atteindre 22%. En ce qui concerne notre étude, nous avons vu que dans la population « auto déclaration + ERASME » quelques traitements avaient été déclarés par les patientes et non retrouvés dans les données de remboursement. C'était principalement le cas pour certains compléments alimentaires enrichis en vitamines type Gynefam®, Femibion®, Oligobs® - déclarés par 18 patientes - ou encore le magnésium - déclaré par 40 femmes - qui ont tous pu se trouver en vente libre et donc possiblement être consommés en automédication. Outre les compléments alimentaires, nous avons également retrouvé quelques médicaments tels que le doxylamine (hypnotique), le céfuroxime (antibiotique de la classe des céphalosporines) ou encore le diosmine (veinotonique). Même si plusieurs sources tel que le CRAT (Centre de Référence sur les Agents Tératogènes) semblent autoriser

leur consommation pendant la grossesse, un avis médical semble toujours être conseillé lors de cette période nécessitant la plus grande prudence.

Par ailleurs, nous avons pensé que la non-observance pouvait certainement également expliquer une part de l'écart observé entre les deux sources de données. En effet, nous n'avions aucune certitude sur le fait qu'un médicament retiré en pharmacie et donc remboursé ait été consommé par la suite, cela représentait donc un important biais. Une méta-analyse a montré que la non-observance des médicaments était affectée par plusieurs déterminants et qu'il était donc très difficile de la prédire pour chaque patient (21).

Nous voyons donc ici que la source de données déclaratives est inévitable si l'on souhaite comptabiliser tous les traitements y compris ceux relevant de l'automédication, pratique de plus en plus répandue dans nos sociétés. De même, elle nous permet de pallier aux problèmes d'observance non évaluables via les données de remboursement et très difficiles à prédire pour toute une population.

Afin de conclure sur notre objectif principal nous remarquons donc, tout comme l'auteur Olesen C. et son équipe, qu'« aucune source des deux données n'est impartiale en ce qui concerne la consommation réelle de médicaments » (13). La technique semblant alors la plus juste serait une analyse croisée des données mêlant celles déclarées par les patientes et celles provenant d'une source administrative de remboursement telle que la Sécurité Sociale en France. En ce qui concerne les questionnaires servant à l'auto déclaration, nous avons vu ci-dessus qu'une forme directive avec davantage de champs codés permettrait sans doute de pallier à certains oublis de la part des participantes. Par ailleurs, l'ajout d'une codification pour les cas où la patiente n'a consommé aucun médicament permettrait d'éviter les

jugements arbitraires. Cette méthode cumulant les sources permettrait alors de pallier au mieux aux sous-déclarations ainsi qu'aux importants biais que représentent l'automédication et la non-observance.

3.2.2. Objectif secondaire : Analyse de la représentativité de notre cohorte lyonnaise par rapport à la population française

Afin de comparer notre population à celle de la France, deux études nous ont paru intéressantes car menées sur de gros effectifs et sur le pays entier. Il s'agit du projet EFEMERIS mené en 2009 (22) et de l'étude PREGMED menée entre Janvier 2010 et Décembre 2013 (23). Ces deux derniers ont analysé les consommations de médicaments de femmes enceintes en se basant sur des données de remboursement. Suite à cela, il nous a paru plus judicieux de ne retenir pour cette partie que les données de notre deuxième population, « ERASME », qui se basaient également sur les données de l'Assurance Maladie. Tout d'abord, les caractéristiques des populations d'EFEMERIS et de PREGMED semblaient comparables à celles notre cohorte lyonnaise concernant l'âge maternel, l'âge gestationnel à la naissance et le taux moyen de morti-naissances. Ensuite, la première étude a montré une consommation d'au moins un médicament pour plus de 95% des femmes enceintes et la deuxième pour 89.9% d'entre elles. Quant aux nombres de principes actifs différents ayant été consommés, ils étaient respectivement de 11,3 et 10,61 par patiente. Les cinq classes ATC les plus représentées étaient identiques pour PREGMED et pour nos données. Quant à EFEMERIS, seule une classe du top cinq différait du notre.

Suite à ces constats, notre cohorte lyonnaise semblait donc représentative de la population française générale tant sur ses caractéristiques que sur ses consommations médicamenteuses.

3.3. Forces et faiblesses de l'étude

3.3.1. Les forces

L'une des forces de notre étude réside dans le fait qu'aucune étude française n'avait auparavant comparé la consommation médicamenteuse chez des femmes enceintes à partir de données provenant d'une source déclarative d'une part à celles provenant d'une source administrative d'autre part, comme cela avait pu être fait dans certains pays étrangers.

Le fait que l'on ait pu réaliser une analyse à partir d'une étude déjà menée sur un grand effectif (n=1509) et de manière prospective en est une autre.

3.3.2. Les faiblesses

Notre analyse a cependant été limitée par certains points telle que l'absence de codification dans les questionnaires PROSPERO pour les cas où aucun médicament n'avait été consommé. En effet, cela nous a amené à définir un critère arbitraire afin de pouvoir distinguer les patientes n'ayant pas participé à l'étude de celles n'ayant aucune déclaration à faire. Cette décision subjective nous a alors fait perdre en précision.

Deuxièmement, nous n'avons pas pu avoir accès aux données exhaustives de remboursement pour l'ensemble des patientes de PROSPERO. En effet, celles-ci ont une durée de conservation de deux ans ce qui a entraîné la perte d'un certain nombre d'entre elles et donc la réduction de certains de nos effectifs.

Enfin, notre analyse aurait pu gagner en pertinence si elle avait pris en compte d'autres caractéristiques sur les populations étudiées telles que la parité et les comorbidités préexistantes, toutes deux pouvant faire varier le taux de consommation des médicaments.

3.4. Implications et perspectives

Nous pouvons constater au travers de cette étude que le paracétamol, déclaré par seulement la moitié des consommatrices présumées par le système de remboursement, est l'un des médicaments les plus utilisés par les femmes enceintes. C'est d'ailleurs ce qu'ont également révélé plusieurs articles publiés dans le monde entier (22,24–28). De plus, nous savons qu'il est régulièrement utilisé en automédication dans la population générale mais aussi chez les parturientes (18). Cependant, alors qu'il est souvent considéré comme « LE » médicament de la femme enceinte, plusieurs études tendent aujourd'hui à montrer qu'il existerait un lien entre l'exposition à l'acétaminophène et certains troubles neurodéveloppementaux (29–31).

Il est donc plus que jamais question de prudence quant aux habitudes de consommations médicamenteuses chez ces futures mères. Ces dernières devraient être davantage sensibilisées dès les consultations préconceptionnelles, encore trop peu réalisées (32). L'adaptation des traitements en cours étant l'un de ses objectifs (33), les professionnels pourraient alors aisément ajouter des messages de prévention dans le domaine pharmaceutique à cette occasion.

Enfin, et pour toutes catégories de personnes, il serait intéressant d'éduquer les populations sur « les médicaments » en général et sous toutes leurs formes galéniques afin de pallier aux mauvaises déclarations faites par méconnaissances.

CONCLUSION

Tout comme des auteurs étrangers l'avaient démontré, nous avons pu voir dans notre étude que le taux de concordance entre deux sources de données (déclaratif des patientes et données de remboursement) n'était que très faible. En effet, si l'on retient les résultats de notre population « auto déclaration + ERASME », les femmes enceintes ont déclaré avoir consommé environ 2 principes actifs durant leur grossesse alors qu'un peu plus de 14 leur avaient pourtant été remboursés. Nous avons pu observer une différence dans les déclarations en fonction du type de traitement (forme galénique, indication, durée de prise) mais également en fonction du type de réponse qu'elles ont dû apporter (partie libre du questionnaire ou partie structurée).

Nous avons également pu identifier de probables biais pouvant expliquer une part des écarts observés : assiduité des participantes, sous-déclaration, automédication et non-observance.

Aucune des deux sources ne nous paraît donc plus fiable que l'autre. La meilleure méthodologie de recueil nous semble alors être un mixte entre des données provenant de la déclaration des patientes elles-mêmes avec celles provenant d'un système de remboursement.

Enfin, après avoir comparé notre cohorte à celles de deux études menées sur le pays entier, il semblerait que notre échantillon de femmes enceintes lyonnaises soit comparable à l'ensemble des femmes enceintes françaises tant sur ses caractéristiques que sur ses consommations médicamenteuses. Ce constat pourrait alors servir pour d'autres projets novateurs menés sur Lyon tel que le projet « Cocoon » du Centre de Pharmacovigilance.

BIBLIOGRAPHIE

1. OMS | Recommandations de l'OMS sur les soins intrapartum pour une expérience positive de l'accouchement [Internet]. WHO. 2019 [cité 23 déc 2019]. Disponible sur: <http://www.who.int/reproductivehealth/publications/intrapartum-care-guidelines/fr/>
2. Johanson R, Newburn M, Macfarlane A. Has the medicalisation of childbirth gone too far? BMJ. 13 avr 2002;324(7342):892-5.
3. Recommandations de l'OMS concernant les soins prénatals pour que la grossesse soit une expérience positive. :13.
4. Évolution des taux de césariennes à terme en France entre 2011 et 2014 et évaluation de l'impact du programme d'amélioration des pratiques [Internet]. Haute Autorité de Santé. 2019 [cité 23 déc 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2673968/fr/evolution-des-taux-de-cesariennes-a-terme-en-france-entre-2011-et-2014-et-evaluation-de-l-impact-du-programme-d-amelioration-des-pratiques
5. Proposition de loi autorisant l'expérimentation des maisons de naissance [Internet]. 2019 [cité 23 déc 2019]. Disponible sur: <https://www.senat.fr/rap/l12-368/l12-368.html>
6. Nyholm RS, Andersen JT, Vermehren C, Kaae S. Perceptions of medicine use among pregnant women: an interview-based study. Int J Clin Pharm. août 2019;41(4):1021-30.
7. Ceulemans M, Lupattelli A, Nordeng H, Odalovic M, Twigg M, Foulon V. Women's Beliefs About Medicines and Adherence to Pharmacotherapy in Pregnancy: Opportunities for Community Pharmacists. Curr Pharm Des. 2019;25(5):469-82.
8. Bernard, Nathalie, Le Digarcher, M, Gouraud, Aurore, Grangie-Vachet, C, Vial, T. Behavior and risk perception of pregnant women towards medicines:survey in a level 3 maternity hospital in the Rhone-Alpes region- Poster Abstracts. Fundam Clin Pharmacol. 2015;29(S1):62-77.
9. Gils C, Pottegård A, Ennis ZN, Damkier P. Perception of drug teratogenicity among general practitioners and specialists in obstetrics/gynecology: a regional and national questionnaire-based survey. BMC Pregnancy Childbirth. 17 2016;16:226.
10. 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.
11. van der Zande ISE, van der Graaf R, Oudijk MA, van Delden JJM. Vulnerability of pregnant women in clinical research. J Med Ethics. 2017;43(10):657-63.
12. Sarangarm P, Young B, Rayburn W, Jaiswal P, Dodd M, Phelan S, et al. Agreement between self-report and prescription data in medical records for pregnant women. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol. mars 2012;94(3):153-61.
13. Olesen C, Søndergaard C, Thrane N, Nielsen GL, de Jong-van den Berg L, Olsen J, et al. Do pregnant women report use of dispensed medications? Epidemiol Camb Mass. sept 2001;12(5):497-501.

14. Hafferty JD, Campbell AI, Navrady LB, Adams MJ, MacIntyre D, Lawrie SM, et al. Self-reported medication use validated through record linkage to national prescribing data. *J Clin Epidemiol*. 2018;94:132-42.
15. Program of Research for the Optimization of a Supervised Patient Pathway for Expectant According to Risk in Obstetrics - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. 2019 [cité 27 déc 2019]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02593292>
16. Logiciel R version 2.5-1 Fox, J., and Bouchet-Valat, M. (2018). Rcmdr: R Commander. R package version 2.5-1. Fox, J. (2017). Using the R Commander: A Point-and-Click Interface or R. Boca Raton FL: Chapman and Hall/CRC Press. Fox, J. (2005). The R Commander: A Basic Statistics Graphical User Interface to R. *Journal of Statistical Software*, 14(9): 1--42.
17. Bertoux C. Automédication de la femme enceinte: enquête sur les habitudes de délivrance des pharmaciens Haut-Normands et réalisation de fiches synthétiques de bon usage. :238.
18. Courrier D. Automédication et grossesse: enquête auprès de 740 femmes enceintes dans les établissements de santé du Réseau Périnatal Alpes-Isère en été 2013 et en hiver 2014. 2013;70.
19. Mitchell AA, Gilboa SM, Werler MM, Kelley KE, Louik C, Hernández-Díaz S, et al. Medication use during pregnancy, with particular focus on prescription drugs: 1976-2008. *Am J Obstet Gynecol*. juill 2011;205(1):51.e1-8.
20. Mitchell AA. PRESCRIPTION MEDICATION SHARING. *Am J Public Health*. nov 2008;98(11):1926-7.
21. Kardas P, Lewek P, Matyjaszczyk M. Determinants of patient adherence: a review of systematic reviews. *Front Pharmacol* [Internet]. 25 juill 2013 [cité 22 févr 2020];4. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3722478/>
22. Damase-Michel C, Lacroix I, Hurault C, Sarramon MF, Guittard C, Berrebi A, et al. EFEMERIS : une nouvelle base de données française – Prescription of drugs during pregnancy: EFEMERIS1, the new French database. :4.
23. F. Abbas - Pôle IMER. ETUDE PREG-MED EN FRANCE [Prevalence, trend, and maternal adverse effect of medication use during pregnancy in the French population] [Etude 0028 PREG-MED en France - Analyse préliminaires des données de la « Cohorte 2013 » -HCL-]. 2016.
24. Parent G, Mottet N, Mairot P, Baudier F, Carel D, Goguey M, et al. Médicaments prescrits et dispensés au cours du troisième trimestre de grossesse : quelles pratiques et quels risques ? *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod*. 1 sept 2016;45(7):754-9.
25. Damase-Michel C, Lapeyre-Mestre M, Moly C, Fournié A. Consommation de médicaments pendant la grossesse : enquête auprès de 250 femmes en consultation dans un Centre Hospitalier Universitaire. 2019;29:9.
26. Bertoux C, Vaugeois J-M, Gargala G, Brigot C, Lalande M-H. Automédication de la femme enceinte: enquête sur les habitudes de délivrance des pharmaciens haut-normands et réalisation de fiches synthétiques de bon usages. France; 2016.

27. Irvine L, Flynn RWV, Libby G, Crombie IK, Evans JMM. Drugs Dispensed in Primary Care During Pregnancy. *Drug Saf.* 1 juill 2010;33(7):593-604.
28. Daveluy C, Institut de la statistique du Québec. Enquête sociale et de santé 1998 [Internet]. Québec: Institut de la statistique du Québec; 2001 [cité 18 juin 2019]. Disponible sur: http://www.stat.gouv.qc.ca/publications/sante/e_soc-sante98_pdf.htm
29. Masarwa R, Levine H, Gorelik E, Reif S, Perlman A, Matok I. Prenatal Exposure to Acetaminophen and Risk for Attention Deficit Hyperactivity Disorder and Autistic Spectrum Disorder: A Systematic Review, Meta-Analysis, and Meta-Regression Analysis of Cohort Studies. *Am J Epidemiol.* 1 août 2018;187(8):1817-27.
30. Bauer AZ, Kriebel D, Herbert MR, Bornehag C-G, Swan SH. Prenatal paracetamol exposure and child neurodevelopment: A review. *Horm Behav.* 1 mai 2018;101:125-47.
31. Ji Y, Riley AW, Lee L-C, Hong X, Wang G, Tsai H-J, et al. Maternal Biomarkers of Acetaminophen Use and Offspring Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Brain Sci* [Internet]. 3 juill 2018 [cité 9 juill 2019];8(7). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6071105/>
32. Berthet C. Etat des lieux sur la consultation préconceptionnelle : prévalence chez les femmes à risque, contexte et contenu. 2016.
33. Raynal P. La consultation préconceptionnelle. *Preconception Care.* juill 2010;38(7/8):481-5.

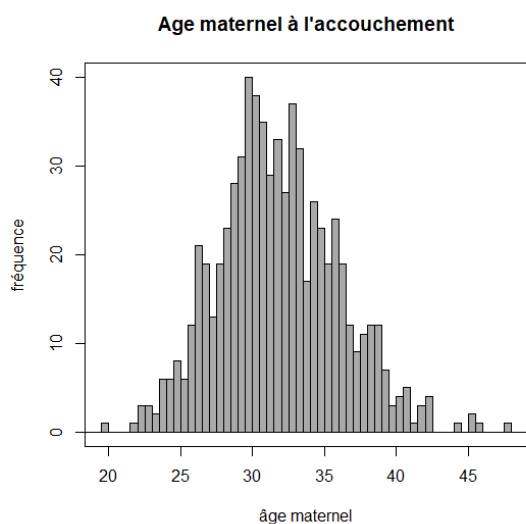
ANNEXES

Annexe I : Questionnaire PROSPERO sur les médicaments

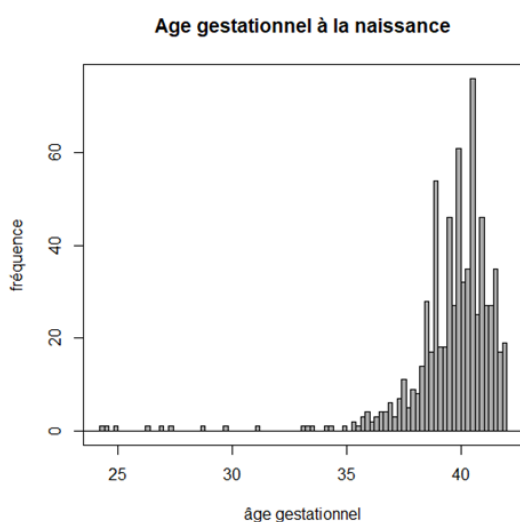
- Nom des médicaments déclarés : 1=Spasfon® (phloroglucinol), 2=Fer (Tardyféron®, Timoférol®, Fumafer®...), 3=Paracétamol (Doliprane®, Efferalgan®, Dafalgan®), 4=Aspirine (Aspégic®, Kardégic®), 5=Magnésium (MagnéVie®, MagneB6®, Thalamag®...), 6=Autre
- Renseignement du nom des traitements « autres »
- Indication du traitement : 1=Problème existant avant votre grossesse, 2=Problème pendant votre grossesse et lié à votre grossesse, 3=Problème pendant votre grossesse et non lié à votre grossesse.
- Si la prise était liée à la grossesse, la cause exacte de la prise : 0=Maux de têtes, 1=Anémie, 2=Hypertension, 3=Petit bébé, 4=Perte de liquide amniotique (rupture, fissure poche des eaux), 5=Métrorragie (perte de sang par le vagin), 6=Infection, 7=Mal de dos, 8=Constipation, 9=Diarrhée, 10=Contractions, 11=Déshydratation.
- Date de début de traitement
- Date de fin de traitement
- Si le traitement était en cours lors du remplissage du questionnaire : 0=Non, 1=Oui

Annexe II : Représentations graphiques de la répartition des âges maternels et âges gestationnels à la naissance + résultats des tests utilisés pour les trois populations étudiées

Population n°1 « auto déclaration »



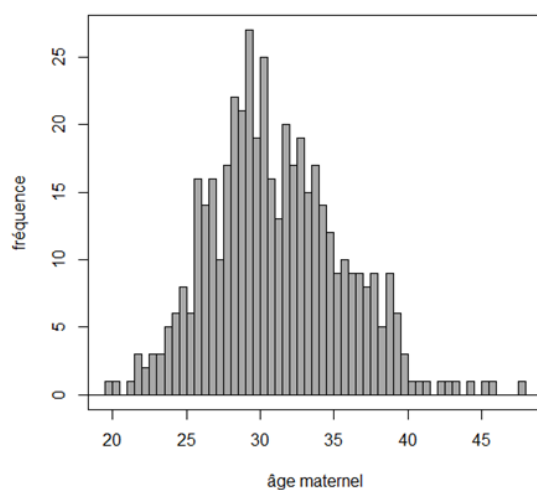
Test statistique utilisé : Shapiro-Wilk
p-value = 0,001228



Test statistique utilisé : Shapiro-Wilk
p-value < $2,2^{-16}$

Population n°2 « ERASME »

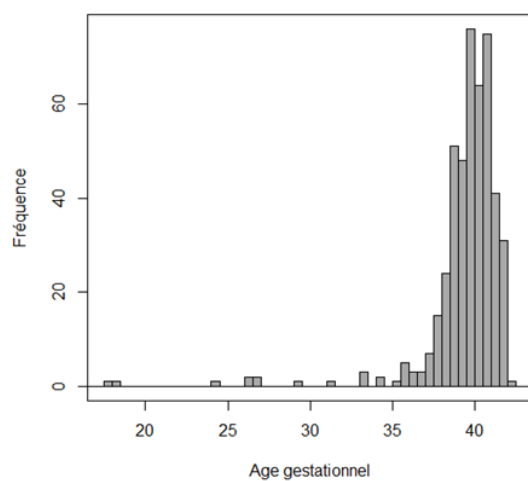
âge maternel à l'accouchement



Test statistique utilisé : Shapiro-Wilk

p-value = 0,001428

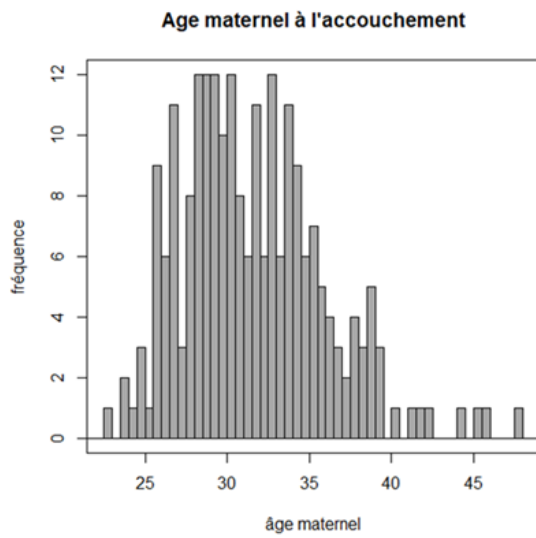
Age gestationnel à l'accouchement



Test statistique utilisé : Anderson Darling

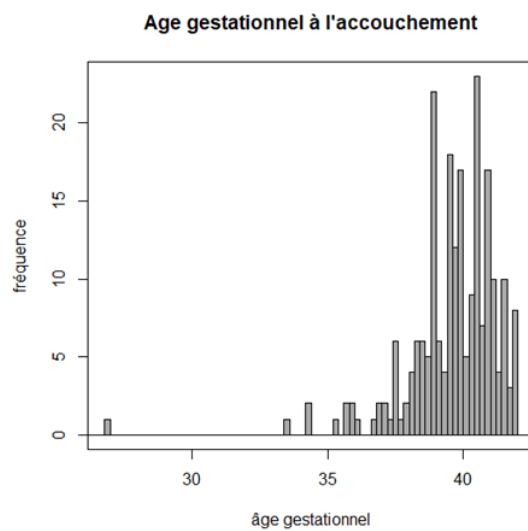
p-value < $2,2^{-16}$

Population n°3 « auto déclaration + ERASME »



Test statistique utilisé : Anderson Darling

p-value < $2,2^{-16}$



Test statistique utilisé : Shapiro-Wilk

p-value = $7,752^{-15}$



Résumé du protocole de recherche

Recherche quantitative

Diplôme d'Etat de Sage-Femme

Faculté de médecine et de maïeutique Charles Mérieux
Site Lyon Sud

Auteur : Sophie YVOREL
Directeur de recherche : Dr Aurore GOURAUD, Médecin Pharmacologie Centre de pharmacovigilance, centre antipoison, hospices civils de Lyon, Lyon France
Titre : Analyse descriptive et comparative de l'exposition aux médicaments pendant la grossesse à travers deux sources d'information au sein d'une cohorte lyonnaise
JUSTIFICATION / CONTEXTE Depuis une quinzaine d'années, la surmédicalisation de la grossesse dans les pays industrialisés est questionnée, conduisant l'OMS à publier des recommandations afin de remettre la femme au centre de cette prise en charge. La place du médicament dans ce contexte d'évolution des pratiques n'est à ce jour peu ou pas discutée malgré les possibles effets des médicaments sur l'embryon puis le fœtus. Malgré ce constat, la consommation des médicaments par les femmes enceintes reste élevée et semble même en augmentation. Mieux évaluer le risque des médicaments au cours de la grossesse afin de mieux informer les patientes et les professionnels de santé paraît donc essentiel. Or, cette évaluation repose essentiellement sur des données observationnelles provenant d'interrogatoires des femmes elles-mêmes ou d'analyses des données de remboursement. Cependant, plusieurs études comparatives étrangères ont montré que la concordance de ces deux types de sources d'information variait en fonction de la classe du médicament et de la durée du traitement.
OBJECTIFS • Objectif principal : étude de la concordance de deux sources de données (déclaratif des patientes et données de remboursement) au sein d'une cohorte de femmes enceintes françaises • Objectif secondaire : analyse de la représentativité de notre population lyonnaise par rapport à la population française
TYPE DE RECHERCHE Étude descriptive et comparative se basant sur les résultats du projet PROSPERO. Analyse de ces derniers d'après deux sources de données : celle provenant de l'auto déclaration faite par les patientes et celle provenant d'un système informationnel de l'Assurance Maladie (ERASME).
CRITERES DE JUGEMENT : Nombre et type de médicaments consommés
POPULATION CIBLE : Femmes enceintes ayant participé à l'étude lyonnaise PROSPERO
LIEU DE LA RECHERCHE : Deux maternités des HCL : hôpital de la Croix Rousse ou hôpital Femme Mère Enfant

CRITERES D'INCLUSION Ce sont ceux de l'étude PROSPERO, à savoir : • Patiente dont la première consultation au sein de l'hôpital s'est déroulée avant 13 semaines d'aménorrhée, • Patiente comprenant et parlant le français, • Patiente assignée au régime général, • Patiente possédant un accès à internet, • Patiente informée et ayant donné son consentement pour la participation à l'étude PROSPERO.
CRITERES DE NON INCLUSION Ce sont ceux de l'étude PROSPERO, à savoir : • Patiente ayant subi une fausse couche précoce ou tardive (soit avant 22 semaines d'aménorrhée), • Patiente ayant eu recours à une interruption médicale de grossesse.
CRITERES DE SORTIE D'ETUDE Ce sont ceux de l'étude PROSPERO, à savoir : Patiente ayant changé de maternité en cours de grossesse.
DUREE DE L'ETUDE Durée de la période d'inclusion : du 5 décembre 2016 au 10 juillet 2018. Durée de la participation pour chaque sujet : de l'inclusion de la patiente jusqu'à huit semaines en post-partum.
PRINCIPALES REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES 10. Daw JR, Hanley GE, Greyson DL, Morgan SG. Prescription drug use during pregnancy in developed countries: a systematic review: PRESCRIPTION DRUG USE DURING PREGNANCY. <i>Pharmacoepidemiol Drug Saf.</i> juill 2011;n/a-n/a. 11. van der Zande ISE, van der Graaf R, Oudijk MA, van Delden JJM. Vulnerability of pregnant women in clinical research. <i>J Med Ethics.</i> 2017;43(10):657-63. 12. Sarangarm P, Young B, Rayburn W, Jaiswal P, Dodd M, Phelan S, et al. Agreement between self-report and prescription data in medical records for pregnant women. <i>Birt Defects Res A Clin Mol Teratol.</i> mars 2012;94(3):153-61. 13. Olesen C, Søndergaard C, Thrane N, Nielsen GL, de Jong-van den Berg L, Olsen J, et al. Do pregnant women report use of dispensed medications? <i>Epidemiol Camb Mass.</i> sept 2001;12(5):497-501. 14. Hafferty JD, Campbell AI, Navrady LB, Adams MJ, MacIntyre D, Lawrie SM, et al. Self-reported medication use validated through record linkage to national prescribing data. <i>J Clin Epidemiol.</i> 2018;94:132-42. 15. Program of Research for the Optimization of a Supervised Patient Pathway for Expectant According to Risk in Obstetrics - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. 2019 [cité 27 déc 2019]. Disponible sur: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02593292
MOTS CLES : Consommations médicamenteuses / Femmes enceintes / Sources de données / Comparaison

Auteur : YVOREL Sophie	Diplôme d'Etat de sage-femme
Titre : Analyse descriptive et comparative de l'exposition aux médicaments pendant la grossesse à travers deux sources d'information au sein d'une cohorte lyonnaise	
Résumé : <i>Introduction</i> – Malgré les possibles effets néfastes de certains médicaments sur le déroulement de la grossesse, certaines études ont montré que les femmes enceintes restaient d'importantes consommatrices. Cependant, la validité de ces résultats a été particulièrement critiquée en fonction de la méthode de recueil : données déclaratives des patientes ou données de remboursement. En effet, plusieurs études étrangères ont montré que la concordance de ces deux types de sources d'information variait en fonction du type de médicament. <i>Objectifs</i> – Evaluer la concordance de deux sources de données (déclaratif des patientes et données de remboursement) au sein d'une cohorte de femmes enceintes française. Etudier la représentativité de notre population lyonnaise par rapport à la population française. <i>Méthode</i> – Etude descriptive et comparative se basant sur les données de l'étude PROSPERO menée dans deux maternités des HCL entre décembre 2016 et juillet 2018. Séparation des patientes en trois populations : la population « auto déclaration » faite des patientes jugées actives dans l'étude PROSPERO, la population « ERASME » composée des femmes dont nous possédions l'intégralité des données de remboursement et enfin la population « auto déclaration + ERASME » combinant ces deux précédents critères. Recueil de l'ensemble des données, regroupement de toutes les préparations pharmaceutiques différentes contenant le même principe actif et classement de ces derniers selon la seconde sous-classe ATC. Comparaison des résultats et détermination d'un taux de corrélation en fonction de la source des données. <i>Résultats</i> – 83,5% de la population « auto déclaration » a déclaré avoir consommé au moins un médicament au cours de la grossesse avec une moyenne de 2,8 médicaments par femme. Pour la population « ERASME », 92,9% des patientes ont perçu le remboursement d'au moins un médicament avec une moyenne de 11,7 médicaments par personne. Pour éviter tout biais de sélection, nous avons ensuite comparé les données pour une même population : « auto déclaration + ERASME ». Nous avons alors observé une moyenne de 2,8 médicaments par femme d'après leurs déclarations et de 14,2 d'après les données de remboursement. Les meilleurs taux de corrélation ont été observés pour le lévothyroxine sodique, le fer et le paracétamol. Les taux les moins bons ont quant à eux été retrouvés pour la chlorhexidine, le dextrométhorphan bromhydrate et l'hélicidine. Nos résultats concernant les caractéristiques de notre population et leurs consommations médicamenteuses semblaient comparables à ceux de deux études menées sur la France entière. <i>Conclusion</i> – Nous avons pu voir que le taux de concordance entre les sources de données n'était que très faible. Plusieurs biais nous ont paru possibles en fonction de la source de données ; la meilleure méthodologie de recueil nous a alors semblé être un mixte entre les données déclaratives avec celles provenant d'un système de remboursement. Enfin, il semblerait que notre échantillon de femmes enceintes lyonnaises soit comparable à ceux provenant de la France entière tant sur ses caractéristiques que sur ses consommations médicamenteuses. Ce constat pourrait alors servir pour d'autres projets novateurs menés sur Lyon tel que le projet « Cocoon » du Centre de Pharmacovigilance. Mots clés : Consommations médicamenteuses / Femmes enceintes / Sources de données / Comparaison	

Title : Descriptive and comparative analysis of drug exposure during pregnancy through two sources of information within a Lyon cohort
Abstract : <i>Introduction</i> – Despite the possible adverse effects of some drugs on the course of pregnancy, some studies have shown that pregnant women remain significant users. However, the validity of the results of these studies has been criticized because of the method of data collection : patient self-reported data or reimbursement data. Several foreign studies have shown that the concordance of these two types of information sources varied according to the class of drug. <i>Objective</i> – Evaluate the concordance of two data sources (patient reporting and reimbursement data) within a cohort of pregnant French women in order to propose the best exposure data collection methodology for the implementation in future studies. Study the representativeness of our population in Lyon in relation to the French population. <i>Methods</i> – Descriptive and comparative study based on data from the PROSPERO study conducted in two maternity wards of the HCL between December 2016 and July 2018. Separation of patients into three populations : the "self-declaration" population made up of patients deemed active in the PROSPERO study, the "ERASME" population made up of women for whom we had all the reimbursement data and finally the "self-declaration + ERASME" population combining these two previous criteria. Collecting all the data, grouping all the different pharmaceutical preparations containing the same active ingredient and classifying them according to the second ATC subclass. Comparison of the results and determination of a correlation rate according to the data source. <i>Results</i> – 83.5% of the "self-reported" population reported using at least one medication during pregnancy with an average of 2.8 medications per woman. For the "ERASME" population, 92.9% of patients were reimbursed for at least one medication with an average of 11.7 medications per person. In order to avoid any selection bias, we then compared the data for the same population : "self-reporting + ERASME". We then observed an average of 2.8 drugs per woman according to their declarations and 14.2 according to the reimbursement data. The best correlation rates were observed for levothyroxine sodium, iron and paracetamol. The lowest correlation rates were found for chlorhexidine, dextromethorphan hydrobromide and helicidine. Our results concerning the characteristics of our population and their drug consumption seemed comparable to those of two studies conducted over the whole of France. <i>Conclusion</i> – Our study showed that the concordance rate between two data sources was very low. Several biases seemed to be present depending on the data source ; the best collection methodology seemed to be a mix between declarative data and data from a reimbursement system. Finally, it would appear that our sample of pregnant women in Lyon is comparable to that of France in terms of characteristics and drug consumption. This observation could then be used for other innovative projects carried out in Lyon, such as the "Cocoon" project of the Pharmacovigilance Centre. Key words : Drug Consumption / Pregnant Women / Data Sources / Comparison