

UNIVERSITÉ TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTÉ DE SANTÉ
DÉPARTEMENT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ANNÉE : 2024

THÈSE : 2024 TOU3 2097

THÈSE

POUR LE DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
par

SCIALO' FEDERICA

TITRE : HYPOLIPÉMIANTS CHEZ LA FEMME ENCEINTE : ÉTUDE DANS LA BASE
DE DONNÉES EFEMERIS

Date de soutenance :

15 octobre 2024

Directeur de thèse : Dr Isabelle LACROIX

JURY

Président : Guiard, Bruno
1^{er} assesseur : Lacroix, Isabelle
2^{ème} assesseur : Bongard, Vanina
3^{ème} assesseur : Bura-Rivière, Alessandra
4^{ème} assesseur : Viard, Caroline

PERSONNEL ENSEIGNANT
du Département des Sciences Pharmaceutiques de la Faculté de santé
au 24/08/2024

Professeurs Émérites

Mme BARRE A.	Biologie Cellulaire
M. BENOIST H.	Immunologie
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire
M. SALLES B.	Toxicologie

M. PARINI A.	Physiologie
--------------	-------------

Professeurs des Universités

Hospitalo-Universitaires

Mme AYYOUB M.	Immunologie
M. CESTAC P.	Pharmacie Clinique
M. CHATELUT E.	Pharmacologie
Mme DE MAS MANSAT V.	Hématologie
M. FAVRE G.	Biochimie
Mme GANDIA P.	Pharmacologie
M. PASQUIER C.	Bactériologie - Virologie
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie
Mme SALLERIN B. (Directrice-adjointe)	Pharmacie Clinique
M. VALENTIN A.	Parasitologie

Universitaires

Mme BERNARDES- GENISSON V.	Chimie thérapeutique
Mme BOUTET E.	Toxicologie -Sémiologie
Mme COSTE A.	Parasitologie
Mme COUDERC B.	Biochimie
M. CUSSAC D. (Doyen-directeur)	Physiologie
Mme DERA EVE C.	Chimie Thérapeutique
Mme ECHINARD-DOUIN V.	Physiologie
M. FABRE N.	Pharmacognosie
Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
M. GUIARD B.	Pharmacologie
M. LETISSE F.	Chimie pharmaceutique
Mme MULLER-STAU MONT C.	Toxicologie -Sémiologie
Mme REYBIER-VUATT OUX K.	Chimie analytique
M. SEGUI B.	Biologie Cellulaire
Mme SIXOU S.	Biochimie
Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique
Mme WHITE-KONING M.	Mathématiques

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires		Universitaires	
M. DELCOURT N.	Biochimie	Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme JOUANJUS E.	Pharmacologie	Mme AUTHIER H.	Parasitologie
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique	M. BERGE M. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme KELLER L.	Biochimie	Mme BON C. (*)	Biophysique
M. PUISSET F. (*)	Pharmacie Clinique	M. BOUJILA J. (*)	Chimie Analytique
Mme ROUCH L. (*)	Pharmacie Clinique	M. BROUILLET F. (*)	Pharmacie Galénique
Mme ROUZAUD-LABORDE C.	Pharmacie Clinique	Mme CABOU C.	Physiologie
Mme SALABERT A.S.	Biophysique	Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
Mme SERONIE-VIVIEN S (*)	Biochimie	Mme CHAPUY-REGAUD S. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie	Mme COLACIOS C. (*)	Immunologie
		Mme EL GARAH F.	Chimie Pharmaceutique
		Mme EL HAGE S.	Chimie Pharmaceutique
		Mme FALLONE F.	Toxicologie
		Mme FERNANDEZ-VIDAL A.	Toxicologie
		Mme GADEA A.	Pharmacognosie
		Mme HALOVA-LAJOIE B.	Chimie Pharmaceutique
		Mme LEFEVRE L.	Physiologie
		Mme LE LAMER A-C. (*)	Pharmacognosie
		M. LE NAOUR A.	Toxicologie
		M. LEMARIE A. (*)	Biochimie
		M. MARTI G.	Pharmacognosie
		Mme MONFERRAN S (*)	Biochimie
		M. PILLOUX L.	Microbiologie
		Mme ROYO J.	Chimie Analytique
		M. SAINTE-MARIE Y.	Physiologie
		M. STIGLIANI J-L.	Chimie Pharmaceutique
		M. SUDOR J. (*)	Chimie Analytique
		Mme TERRISSE A-D.	Hématologie
		Mme TOURRETTE-DIALLO A. (*)	Pharmacie Galénique
		Mme VANSTEELANDT M.	Pharmacognosie

(*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires		Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche (ATER)	
M. AL SAATI A	Biochimie	Mme CROSSAY E.	Pharmacognosie
Mme BAKLOUTI S.	Pharmacologie	Mme GRISETI H.	Biochimie
Mme CLARAZ P.	Pharmacie Clinique	Mme MALLI S.	Pharmacie Galénique
Mme CHAGNEAU C.	Microbiologie	Mme MTAT DALILA D.	Chimie Pharmaceutique
Mme DINTILHAC A	Droit Pharmaceutique	Mme MONIER M.	Microbiologie
M. GRACIA M.	Pharmacologie	M. TABTI R.	Chimie Thérapeutique
Mme RIGOLOT L	Biologie Cellulaire - Immunologie		
Mme STRUMIA M.	Pharmacie Clinique		

Remerciements

A ma Directrice de thèse,

Mme Isabelle Lacroix pour m'avoir donné la possibilité de travailler ensemble sur ce sujet. Cela a été un vrai plaisir pour moi de rédiger cette thèse, qui a été très enrichissante et qui m'a donné envie de poursuivre dans le domaine de la recherche, en m'orientant éventuellement vers un doctorat. Je vous remercie pour le temps accordé à ce travail, votre bienveillance et vos précieux conseils.

A mon Président de jury,

M. Bruno Guiard pour m'avoir fait l'honneur de présider cette thèse. Votre pédagogie lors des cours de neuropharmacologie a suscité en moi un vrai intérêt pour cette matière.

Aux membres de mon jury,

Mme Vanina Bongard et Mme Caroline Viard d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Je tiens à remercier Mme Alessandra Bura-Rivière pour son soutien au cours de toutes ces années et pour avoir accepté de partager ce moment important avec moi.

A Laurane,

Je tiens à te remercier pour ta contribution pour l'écriture de cette thèse, pour tes conseils et ton aide inestimable en biostatistique.

A ma famille,

Je tiens à remercier mes parents pour leur soutien inconditionnel tout au long de mon parcours universitaire mais aussi dans ma vie quotidienne. Je remercie mon petit frère, toujours présent tout au long de ces années.

A Victor,

Je te remercie d'avoir été à mes côtés durant ces années, de m'avoir toujours encouragée et soutenue.

A mes amies,

Je remercie Charlotte et Mélissa, pour tous ces bons moments passés ensemble. Soudées jusqu'à la fin nous avons réussi à achever ce long parcours !

Merci à Léa, pour nous avoir accompagnées dans un moment stressant de nos études, le concours de l'internat. Merci pour ton soutien et toujours ta bonne humeur.

Merci à Aurélie et Maëlle, pour leur soutien, leur aide et leurs conseils tout au long de la rédaction de cette thèse.

Et enfin je tiens à adresser un grand merci à Maëlie, de m'avoir soutenue depuis le début, de toujours avoir été à l'écoute et d'avoir eu les mots justes pour me reconforter.

Table des matières

REMERCIEMENTS	5
TABLE DES MATIÈRES.....	7
ABRÉVIATIONS.....	9
TABLE DES ILLUSTRATIONS.....	10
CONTEXTE.....	11
I. DYSLIPIDÉMIES, HYPOLIPÉMIANTS ET GROSSESSE.....	12
1. GÉNÉRALITÉS SUR LES DYSLIPIDÉMIES.....	12
1.1. DYSLIPIDÉMIES : DÉFINITION, CLASSIFICATION ET PRISE EN CHARGE.....	12
1.2. MÉDICAMENTS HYPOLIPÉMIANTS.....	14
2. HYPERCHOLESTEROLEMIE, MEDICAMENTS ET GROSSESSE	16
2.1. CONSOMMATION DE MEDICAMENTS PENDANT LA GROSSESSE	16
2.2. CHOLESTÉROL, TRIGLYCÉRIDES ET GROSSESSE	16
2.3. HYPOLIPÉMIANTS ET GROSSESSE, DONNEES DE LA LITTERATURE.....	17
a. Données animales sur hypolipémiants et grossesse.....	17
b. Données humaines sur hypolipémiants et grossesse.....	18
2.4. RECOMMANDATIONS ESC/EAS.....	20
II. HYPOLIPÉMIANTS ET GROSSESSE : ÉTUDE DANS LA BASE DE DONNÉES EFEMERIS ..	22
1. OBJECTIF.....	22
2. MÉTHODE.....	22
2.1. SOURCE DE DONNÉES.....	22
2.2. PÉRIODE D'ÉTUDE.....	22
2.3. POPULATION D'ÉTUDE	22
2.4. EXPOSITION AUX HYPOLIPÉMIANTS.....	23
2.5. CRITÈRES D'ÉVALUATION	23
a. Interruption de grossesse.....	23
b. Malformations congénitales majeures.....	24
c. Prématurité.....	25
d. Petit poids de naissance	25
e. Petit pour l'âge gestationnel.....	25
2.6. ANALYSES STATISTIQUES.....	25
a. Analyses descriptives	25
b. Analyses multivariées	26
❖ Étude du risque de survenue d'interruption de grossesse.....	26
❖ Étude du risque de survenue de malformations majeures congénitales	27
c. Analyses de sensibilité	28
3. RÉSULTATS.....	29
3.1. ANALYSES DESCRIPTIVES.....	29
a. Prescriptions et délivrances d'hypolipémiants au cours de la grossesse.....	29
b. Comparaison des caractéristiques des femmes.....	34
c. Médicaments	36
d. Comparaison des issues de grossesse.....	38

e.	Comparaison des caractéristiques des nouveau-nés/fœtus	40
❖	Caractéristiques générales des nouveau-nés	40
❖	Malformations congénitales	40
3.2.	ANALYSES MULTIVARIÉES	43
a.	Effets de l'exposition aux hypolipémiants sur le risque d'interruption de grossesse 43	
b.	Effets de l'exposition aux hypolipémiants sur le risque de malformations	43
c.	Analyses de sensibilité	44
❖	Risque de malformations majeures : prise en compte des grossesses exposées aux hypolipémiants à T1, T2 et/ou T3	44
❖	Risque d'interruption de grossesse : exclusion des grossesses dont l'issue était une interruption provoquée (IMG, IVG ou grossesse extra-utérine).....	45
4.	DISCUSSION	47
	CONCLUSION	52
	RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	53

Abréviations

ALD : Affection de Longue Durée

ATC : Atomique, Thérapeutique et Chimique (classification)

AVK : AntiVitamine K

CIM : Classification Internationale des Maladies

CPAM : Caisse Primaire d'Assurance Maladie

EAS : European Atherosclerosis Society

ENNS : Étude Nationale Nutrition Santé

ESC : European Society of Cardiology

FCS : Fausse Couche Spontanée

FDA : Food and Drug Administration

GEU : Grossesse Extra-Utérine

HDL : High Density Lipoprotein

HTA : HyperTension Artérielle

IMG : Interruption Médicale de Grossesse

IVG : Interruption Volontaire de Grossesse

LDL-c : Low Density Lipoprotein-cholesterol

MIU : Mort In Utero

OR : Odds Ratio

PMI : Protection Maternelle et Infantile

PMSI : Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information

PPARs : Peroxisome Proliferator-Activated Receptors

SA : Semaine d'Aménorrhée

TG : TriGlycérides

VLDL : Very Low Density Lipoprotein

Table des illustrations

FIGURE 1 - MÉCANISME D'ACTION DES HYPOLIPÉMIANTS	16
FIGURE 2 - FLOWCHART DE LA POPULATION ÉTUDIÉE	29
FIGURE 3 - ÉVOLUTION DES PRESCRIPTIONS D'HYPOLIPÉMIANTS AUX FEMMES ENCEINTES AU COURS DU TEMPS	30
TABLE 1 - PRESCRIPTION ET DÉLIVRANCE D'HYPOLIPÉMIANTS EN FONCTION DU TRIMESTRE DE GROSSESSE, N=273.....	30
TABLE 2 - PROFILS DE PRESCRIPTION ET DÉLIVRANCE D'UN HYPOLIPÉMIANT EN FONCTION DU TRIMESTRE DE GROSSESSE, N=273.....	31
TABLE 3 - MÉDICAMENTS PRESCRITS PENDANT LA GROSSESSE SELON LA SOUS-CLASSE ATC, N=273	32
TABLE 4 - PRINCIPES ACTIFS PRESCRITS PENDANT LA GROSSESSE ET EN FONCTION DU TRIMESTRE DE GROSSESSE, N=273.....	33
TABLE 5 - COMPARAISON DES CARACTÉRISTIQUES DES FEMMES, N=177 706	35
TABLE 6 - COMPARAISON DES PRESCRIPTIONS ET DÉLIVRANCES DE MÉDICAMENTS AUX 2 GROUPES DE FEMMES, N=177 706.....	37
TABLE 7 - COMPARAISON DES ISSUES DE GROSSESSE DES FEMMES DES 2 GROUPES, N=177 706	38
TABLE 8 - DESCRIPTION DES MORTS <i>IN UTERO</i> CHEZ LES FEMMES EXPOSÉES, N=3	39
TABLE 9 - COMPARAISON DES CARACTÉRISTIQUES DES NOUVEAU-NÉS DES 2 GROUPES, N=169 926	40
TABLE 10 - TAUX DE MALFORMATIONS CONGÉNITALES MAJEURES DES FŒTUS/NOUVEAU-NÉS « EXPOSÉS » <i>IN</i> <i>UTERO</i> AUX HYPOLIPÉMIANTS DURANT LE 1ER TRIMESTRE DE GROSSESSE ET DES « NON EXPOSÉS », N=171 178*.....	41
TABLE 11 - DESCRIPTION DES MALFORMATIONS CONGÉNITALES CHEZ LES FEMMES EXPOSÉES AUX HYPOLIPÉMIANTS AU PREMIER TRIMESTRE, N=5	42
TABLE 12 - MODÈLE MULTIVARIÉ DE COMPARAISON DES PRÉVALENCES D'INTERRUPTIONS DE GROSSESSE EN FONCTION DE L'EXPOSITION OU NON AUX HYPOLIPÉMIANTS PENDANT LA GROSSESSE.....	43
TABLE 13 - MODÈLE MULTIVARIÉ DE COMPARAISON DES PRÉVALENCES DE MALFORMATIONS CONGÉNITALES EN FONCTION DE L'EXPOSITION AUX HYPOLIPÉMIANTS AU 1ER TRIMESTRE DE GROSSESSE.....	44
TABLE 14 - MODÈLE MULTIVARIÉ DE COMPARAISON DES PRÉVALENCES DE MALFORMATIONS CONGÉNITALES EN FONCTION DE L'EXPOSITION AUX HYPOLIPÉMIANTS PENDANT LA GROSSESSE.....	45
TABLE 15 - MODÈLE MULTIVARIÉ DE COMPARAISON DES PRÉVALENCES D'INTERRUPTIONS DE GROSSESSE EN FONCTION DE L'EXPOSITION AUX HYPOLIPÉMIANTS PENDANT LA GROSSESSE.....	46

Contexte

Les dyslipidémies sont caractérisées par des valeurs anormales du bilan lipidique (cholestérolémie, triglycéridémie). L'hypercholestérolémie, définie par un excès de cholestérol dans le sang, est la forme de dyslipidémie la plus courante, particulièrement en France. Selon l'Étude nationale nutrition santé (ENNS) menée en 2006, 20,1% des adultes présentent un taux de LDL-c (Low Density Lipoprotein-cholesterol) supérieur à 1,6 g/L et 12,5% déclarent prendre un médicament hypolipémiant (9,6% une statine) (1). L'étude Esteban datant de 2015 n'a pas montré de variation de cette proportion, mais elle a relevé une baisse de 29,6% du nombre d'adultes sous médicament hypolipémiant depuis 2006. (2)

Les dyslipidémies sont l'un des principaux facteurs de risque cardiovasculaire avec l'hypertension artérielle, l'obésité et le diabète. La prise en charge repose sur des mesures hygiéno-diététiques (alimentation saine, activité physique ...) et, si nécessaire, un traitement médicamenteux hypolipémiant.

Les femmes en âge de procréer ou enceintes peuvent avoir besoin d'être traitées par des médicaments hypolipémiants en cas d'hyperlipidémie sévère (souvent lors d'hypercholestérolémie familiale). Néanmoins, la prise en charge des dyslipidémies chez les femmes enceintes est complexe. En effet, certains médicaments hypolipémiants, comme les statines, sont contre-indiqués pendant la grossesse en raison d'un risque tératogène potentiel. C'est dans ce contexte que ce travail a été mené.

Dans un premier temps, après avoir défini les dyslipidémies et fait un rappel sur les médicaments hypolipémiants, nous avons réalisé une revue de la littérature dans le but de faire un état des lieux complet des données actuellement disponibles sur l'utilisation des médicaments hypolipémiants au cours de la grossesse. Dans un second temps, nous avons réalisé une étude utilisant la base de données EFEMERIS, comparant les femmes exposées aux hypolipémiants à celles non exposées.

I. Dyslipidémies, hypolipémiants et grossesse

1. Généralités sur les dyslipidémies

1.1. Dyslipidémies : définition, classification et prise en charge

Les dyslipidémies constituent un des principaux facteurs de risque des maladies cardiovasculaires comme l'obésité, l'hypertension artérielle ou le tabagisme.

Les dyslipidémies se définissent comme des anomalies quantitatives et qualitatives des paramètres lipidiques tels que le cholestérol total, le LDL cholestérol, le HDL cholestérol et les triglycérides. Les lipoprotéines LDL de faible densité sont des transporteurs du cholestérol jusqu'aux tissus périphériques. Lorsque le cholestérol LDL s'accumule sur les parois artérielles et s'oxyde, il déclenche une cascade de réactions immunitaires et inflammatoires. Les macrophages, en phagocytant ce cholestérol oxydé, se transforment en cellules spumeuses qui forment une plaque fine. Cette plaque athéromateuse, fragile, peut se rompre à tout moment, entraînant la formation d'un thrombus. Quant aux HDL, elles transportent le cholestérol vers le foie pour qu'il y soit dégradé. (3)

Il existe plusieurs causes de dyslipidémies ; on distingue les dyslipidémies primaires d'origine génétique et les dyslipidémies secondaires liées à une pathologie sous-jacente comme le diabète de type 2, les hépatopathies cholestatiques ou le syndrome néphrotique. Les autres dyslipidémies, les plus courantes, ont comme causes des facteurs environnementaux (stress, sédentarité, mauvaise alimentation). (4)

La recherche d'une dyslipidémie se fait par un dosage sérique du cholestérol total, du LDL-cholestérol, du HDL-cholestérol et des triglycérides. Le dosage des apolipoprotéines A1 et B est réservé aux hypercholestérolémies majeures, aux hyper- ou hypo-HDLémies importantes et aux hypertriglycéridémies sévères.

La classification ancienne de Fredrickson des dyslipidémies (types I, IIa, IIb, III, IV, V) est de moins en moins utilisée dans la pratique clinique, au profit d'une classification simplifiée en trois types :

- Hypercholestérolémie pure : LDL-c > 1,60 g/L ;
- Hypertriglycéridémie pure : TG > 1,5 g/L ;

- Hyperlipidémie mixte : association d'une hypercholestérolémie et d'une hypertriglycéridémie.

Une hypo-HDLémie ($< 0,40$ g/L chez l'homme et $< 0,50$ g/L chez la femme) peut être associée à l'une ou l'autre de ces anomalies. (5)

Les dyslipidémies les plus courantes sont les hypercholestérolémies, parmi lesquelles on retrouve les hypercholestérolémies primaires, conséquences de mutations de gènes impliqués dans le métabolisme des LDL-c (par exemple, l'hypercholestérolémie familiale) et les hypercholestérolémies secondaires, conséquences d'une pathologie existante comme le diabète, l'obésité, la sédentarité ou le tabagisme.

Les dyslipidémies peuvent nécessiter un traitement médicamenteux. En prévention secondaire, c'est-à-dire après un accident cardiovasculaire, un traitement hypolipémiant est systématiquement indiqué. En prévention primaire, une prescription d'un médicament hypolipémiant est indiqué si l'objectif thérapeutique n'est pas atteint avec un régime diététique au bout de 3 mois ou si le patient est à haut risque cardiovasculaire.

Le niveau de risque cardiovasculaire est calculé avec la table de SCORE qui permet de prédire le risque de survenue d'évènement cardiovasculaire létal à 10 ans, chez des individus présumés sains, sans antécédents de maladie cardiovasculaire, non diabétiques, sans maladie rénale chronique (6). Les objectifs thérapeutiques de concentrations en LDL-c recommandés en 2019 par l'European Society of Cardiology (ESC) sont les suivants :

- Pour les patients à risque cardiovasculaire très élevé : l'objectif est de réduire de ≥ 50 % le taux initial de LDL-c et de viser un taux de LDL-c $< 1,4$ mmol/L (soit 0,55 g/L) ;
- Pour les patients à risque cardiovasculaire élevé : un objectif de LDL-c $< 1,8$ mmol/L (soit 0,70 g/L) est à envisager ainsi qu'une réduction de ≥ 50 % du LDL-c par rapport à la valeur initiale de LDL-c ;
- Pour les sujets à risque modéré : un objectif de LDL-c $< 2,6$ mmol/L (soit 1,0 g/L) est recommandé ;
- Pour les patients à risque faible : un objectif de LDL-c $< 3,0$ mmol/L (soit 1,16 g/L) est à envisager.

1.2. Médicaments hypolipémiants

Le traitement de l'hypercholestérolémie et/ou de l'hypertriglycéridémie vise à réduire les niveaux élevés de cholestérol et triglycérides pour permettre de diminuer les risques d'évènements cardiovasculaires majeurs.

En prévention primaire, selon le taux initial de LDL-c, le traitement consiste en premier lieu, en des modifications du mode de vie telles qu'un régime alimentaire adapté faible en acides gras saturés et riche en acides gras insaturés et en fibres, une réduction de la consommation d'alcool, la pratique régulière d'une activité physique et le sevrage tabagique. En cas d'inefficacité de ces approches, la prescription de médicaments hypolipémiants, notamment de statines est envisagée. Si l'objectif de LDL-c reste non atteint, l'ajout d'ézétimibe est possible. (6)

Chez les sujets à risque cardiovasculaire élevé et en prévention secondaire, un hypolipémiant est associé aux modifications de mode de vie dès le début. En cas d'effet indésirable nécessitant l'arrêt de la statine ou d'un effet insuffisant, l'utilisation d'ézétimibe ou de colestyramine peut être envisagée. (7)

Depuis peu, les inhibiteurs des PCSK9 sont rentrés dans la catégorie des médicaments permettant de diminuer, chez des patients à haut risque, le taux de LDL-c et donc les évènements cardiovasculaires. Ils sont prescrits en cas de contre-indication avérée aux statines et/ou à l'ézétimibe.

Les fibrates peuvent être utilisés seuls ou en association avec d'autres médicaments en cas de taux de LDL-c < 1 g/L associé à un taux élevé de triglycérides et de HDL-c bas ou d'hypertriglycéridémie sévère isolée. Les acides oméga-3 continuent à être utilisés en cardiologie pour la prise en charge des hypertriglycéridémies mais ils ne sont pas remboursés dans cette indication.

Il existe donc 5 classes principales de médicaments hypolipémiants : les statines, les fibrates, les inhibiteurs de l'absorption du cholestérol (ézétimibe), les anti-PCSK9 (alirocumab, evolocumab) et les résines échangeuses d'ions (colestyramine).

Ces médicaments ont des mécanismes d'action différents :

- Les **statines** agissent sur la concentration des LDL-c en inhibant l'enzyme 3-hydroxy-3-méthylglutaryl coenzyme A réductase (HMG-CoA) entraînant la

réduction de la synthèse du cholestérol hépatique et l'augmentation de la synthèse des récepteurs aux LDL-c. De plus, on assiste à une dégradation intracellulaire de l'Apo-B et une diminution de la sécrétion hépatique des VLDL par défaut d'assemblage.

- Les **fibrates** agissent sur les PPARs, facteurs de transcription intranucléaire impliqués dans la régulation du métabolisme lipidique, touchant particulièrement les VLDL et HDL. Les fibrates ont une action hypotriglycéridémiante.
- L'**ézétimibe** agit au niveau de la bordure en brosse de l'intestin grêle en inhibant l'absorption intestinale du cholestérol et des stérols, en inhibant leur transporteur. Il diminue ainsi la concentration de cholestérol total et de LDL-c.
- La **colestyramine**, quant à elle, est une résine basique échangeuse d'ions fixant les acides biliaires et inhibant le cycle entéro-hépatique. Par son mécanisme d'action, elle possède de nombreux avantages cependant en raison des doses élevées nécessaires pour obtenir une efficacité, son utilisation entraîne souvent de nombreux effets indésirables.
- Les **anti-PCSK9** sont des anticorps monoclonaux qui ciblent la protéine PCSK9 responsable de la dégradation des récepteurs des LDL-c. Ainsi en inhibant leur dégradation, le nombre de récepteurs aux LDL-c à la surface hépatocellulaire augmente entraînant une diminution du LDL-c circulant. (9)

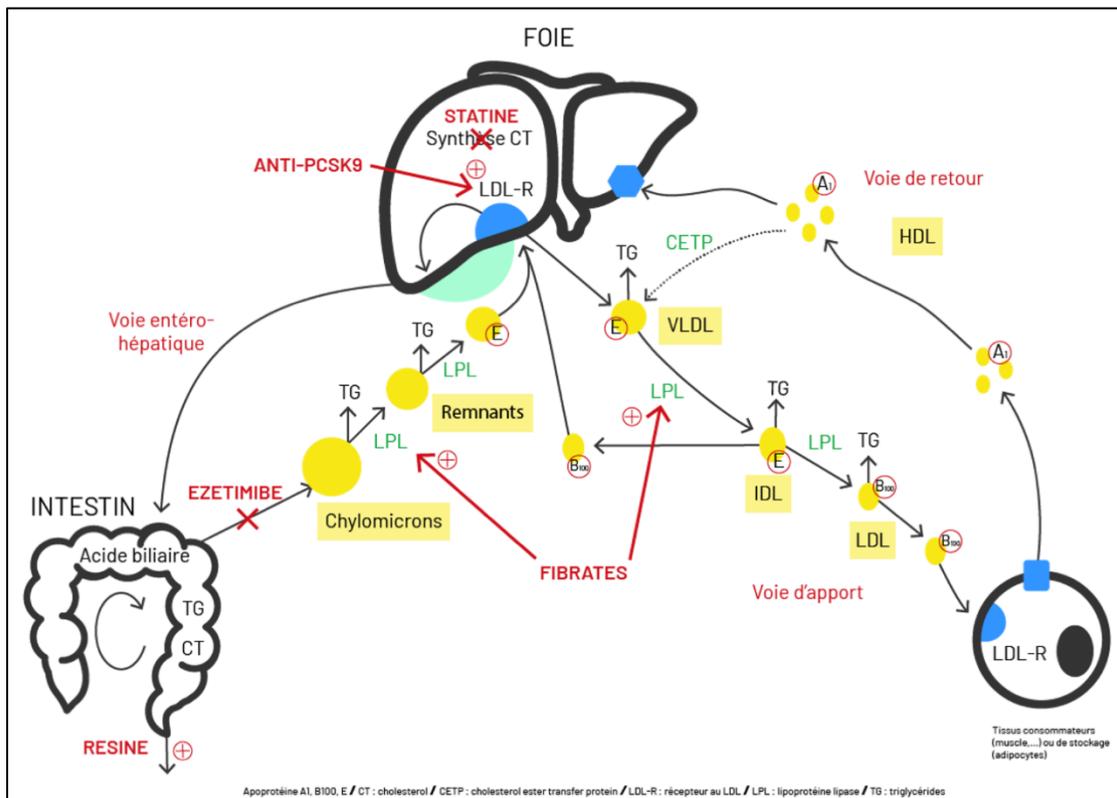


Figure 1 - Mécanisme d'action des hypolipémiants

2. Hypercholestérolémie, médicaments et grossesse

2.1. Consommation de médicaments pendant la grossesse

La prise de médicaments au cours de la grossesse peut avoir un impact sur le développement et la santé à long terme de l'enfant à naître. Une grande majorité des femmes enceintes (81 à 95%) est exposée à au moins un médicament au cours de la grossesse (10,11). D'après l'étude d'Araujo *et al.* réalisée en 2016, les femmes, en France, sont exposées en moyenne à 7,4 médicaments différents pendant leur grossesse et parmi eux beaucoup sont non évalués ou à risque potentiel chez la femme enceinte. C'est le cas, en particulier, des hypolipémiants prescrits à 0,1% des femmes enceintes de la population générale. (10)

2.2. Cholestérol, triglycérides et grossesse

La biosynthèse du cholestérol est majeure pour un développement embryonnaire normal. En effet, le cholestérol joue un rôle essentiel dans la multiplication cellulaire, la synthèse de stéroïdes, ainsi que dans la construction cytoplasmique des

membranes cellulaires nécessaires au bon développement du système nerveux central et périphérique (12). De ce fait, une diminution du cholestérol pourrait avoir des effets négatifs sur le développement embryonnaire.

A l'inverse, une hypercholestérolémie non traitée pendant la grossesse pourrait également avoir des conséquences néfastes pour le fœtus et la mère (13). Des études ont montré que pendant la grossesse l'hypercholestérolémie est associée à un risque augmenté d'accouchement prématuré (14), de prééclampsie et de retard de croissance du fœtus (15–17). Par ailleurs, des études expérimentales ont montré qu'une hypercholestérolémie, au-delà de son augmentation gestationnelle physiologique, est associée à des stries graisseuses dans l'aorte du fœtus. (18)

Durant la grossesse, les variations hormonales entraînent une augmentation de la concentration sanguine de triglycérides notamment lors des 2^{ème} et 3^{ème} trimestres. Les femmes enceintes atteintes d'hypertriglycéridémie sévère peuvent être exposées à diverses complications maternelles telles que le risque de prééclampsie, le syndrome d'hyperviscosité ou encore le risque de pancréatite qui affecte 15 à 20% d'entre elles. (19)

2.3. Hypolipémiants et grossesse, données de la littérature

a. Données animales sur hypolipémiants et grossesse

Dans les années 1980-1990, des études animales ont mis en évidence un taux plus élevé de malformations squelettiques, de gastroschisis et de faible poids à la naissance chez des rats et des lapins exposés à l'atorvastatine in utero (12,13). Des études menées chez des rats ont démontré un passage placentaire de la simvastatine (14). Dans d'autres études, aucune augmentation significative du taux de malformations congénitales n'a été mise en avant aux doses de 25 mg/kg/jour de simvastatine chez les rats et 10 mg/kg/jour chez les lapines (17,20) mais une diminution du poids à la naissance a été observée. À des doses plus élevées de simvastatine, 62 mg/kg/jour administrées chez les souris du 8^{ème} au 18^{ème} jour gestationnel, on a observé une diminution de la viabilité fœtale, de la distance anogénitale et une modification histopathologique des testicules (15). L'administration de rosuvastatine chez des rats à des doses de 50 mg/kg/jour, a entraîné une ossification

retardée ainsi qu'une réduction de la viabilité foétale (18). Il convient de rappeler que les doses utilisées sont équivalentes à 10 fois celles administrées chez l'Homme. Lors d'administration de doses équivalentes à celles utilisées chez l'Homme, aucune augmentation des malformations congénitales n'a été mise en évidence chez les rats et les lapins. D'après les données fournies par la firme qui la commercialise, la pravastatine traverse la barrière placentaire chez les souris (21). Les études animales n'ont pas mis en évidence d'effets indésirables chez les souris et les lapines gestantes à des doses allant jusqu'à 1000 mg/kg/jour chez les souris et 50mg/kg/jour chez les lapines. (22–25)

Concernant, les autres médicaments hypolipémiants, les études animales n'ont pas mis en évidence un effet tératogène de l'ézétimibe (26) et l'utilisation durant la gestation d'un inhibiteur de PCSK9 n'a pas montré d'effets négatifs sur les petits non plus. (27)

Peu d'études animales ont été réalisées concernant l'utilisation du fénofibrate ; aucune augmentation des malformations n'a été observée chez les rats, les souris et les lapins (28–30). Des effets délétères (pertes embryonnaires, anomalies squelettiques) ont été retrouvés chez les rats mais à des doses très élevées, toxiques pour les femelles, correspondant à 7-10 fois les doses recommandées chez l'Homme. (31)

b. Données humaines sur hypolipémiants et grossesse

Pour des raisons éthiques, aucun essai clinique concernant l'utilisation des hypolipémiants pendant la grossesse n'a été réalisé et publié. Les seules données disponibles dans la littérature sont extraites d'études de cohorte prospective ou rétrospective ou de séries de cas de femmes enceintes exposées. Les caractéristiques de ces études ont été décrites et regroupées dans un tableau figurant en annexe I. Plusieurs méta-analyses incluant des études de cohorte réalisées afin d'étudier le risque de malformations congénitales lors d'exposition in utero aux statines ont également été publiées.

L'évaluation du risque tératogène d'un médicament nécessite d'inclure dans des études comparatives un grand nombre de femmes enceintes exposées au

médicament d'intérêt. On estime qu'il faut inclure autour de 1000 femmes enceintes exposées pour exclure un risque multiplié par 1,5. Or, parmi les 23 publications analysés par Vahedian-Azimi *et al.* (32), seulement 6 études de cohorte ont inclus plus de 100 femmes enceintes exposées aux statines et une seule plus de 1000 femmes exposées (33), les autres concernaient des cas ou séries de cas.

Une étude de cohorte menée de 2000 à 2007 sur 1 152 femmes enceintes exposées aux statines comparées à une population témoin n'a pas mis en évidence d'augmentation significative du taux de malformations congénitales chez les femmes enceintes exposées aux statines (33). De même, l'étude menée par Winterfeld *et al.* (34) comparant 249 femmes enceintes exposées aux statines à 249 témoins, n'a pas relevé une augmentation significative du taux de malformations congénitales, de fausses couches ou de petit poids à la naissance, mais les naissances prématurées étaient plus fréquentes chez les femmes exposées. Cependant, dans une étude de cohorte comparant 280 femmes enceintes exposées aux statines à 378 950 femmes enceintes non exposées, le pourcentage d'anomalies congénitales cardiaques était significativement supérieur dans le groupe exposé. L'exposition aux statines au cours du 1^{er} trimestre était associée, en particulier, à un risque augmenté de communication interauriculaire (35). Dans une autre étude de cohorte incluant 281 femmes enceintes exposées aux statines et 2 643 femmes enceintes non exposées, la proportion de fausses couches était significativement plus élevée dans le groupe exposé (36). Vahedian-Azimi *et al.*, dans leur méta-analyse, ne retrouvent pas de proportions d'anomalies congénitales plus élevées chez les femmes enceintes exposées aux statines qu'en population générale (OR (95%CI) = 1.48 [0.90, 2.42]) mais concluent que d'autres données sont nécessaires pour conclure (32).

Plus récemment, une étude de cohorte rétrospective a comparé 469 femmes enceintes exposées aux statines à 4 690 témoins du même âge. Un faible poids à la naissance était plus fréquent dans le groupe exposé, avec un plus grand risque d'accouchement prématuré et un score Apgar à 1 minute plus faible (12). Cette étude a été intégrée dans une méta-analyse de 2022 incluant les données de 12 études de cohorte et études cliniques randomisées (dont 8 études analysées précédemment par Vahedian-Azimi *et al.*). Les résultats de cette méta-analyse n'ont pas montré d'augmentation significative du taux global de malformations chez les femmes

exposées mais ont observé un taux légèrement plus élevé de malformations cardiaques et de fausses-couches spontanées (13). Les données humaines concernant les statines pendant la grossesse ne sont pas très inquiétantes, néanmoins, en France, elles sont formellement contre-indiquées chez les femmes enceintes en raison notamment de leur action sur le cholestérol.

Concernant le fénofibrate, aucune étude humaine n'a été retrouvée dans la littérature. Seuls des cas d'exposition au 1^{er} trimestre ont été rapportés sans effets délétères sur le nouveau-né (37,38). En raison du peu de données, les fibrates peuvent être utilisés pendant la grossesse seulement si les bénéfices pour le fœtus restent supérieurs aux risques potentiels (28). De même concernant l'utilisation d'ézétimibe chez la femme enceinte, nous n'avons pas retrouvé de données dans la littérature médicale. En raison de l'absence de données humaines dans la littérature, l'ézétimibe ne devra être administré aux femmes enceintes qu'en cas de nécessité absolue.

Pour la colestyramine, dans la littérature on retrouve des cas ne rapportant pas d'effets délétères chez les nouveau-nés de femmes exposées à la colestyramine. Un cas d'hémorragie intracrânienne survenue chez un fœtus exposé a été publié (39). Cet évènement pourrait être lié à l'exposition à la colestyramine qui diminue l'absorption de vitamines liposolubles notamment la vitamine K. Du fait du peu de données, la colestyramine ne doit être prescrite pendant la grossesse que dans des cas sévères : des femmes à très haut risque vasculaire ou des cas de prurit intense lié à une cholestase gravidique sévère.

Enfin, aucune étude humaine sur les effets potentiels de l'aloricumab et l'evolocumab pendant la grossesse n'a été publiée. De ce fait, comme pour l'ézétimibe, ces médicaments ne doivent être utilisés chez la femme enceinte qu'en cas d'absolue nécessité.

2.4. Recommandations ESC/EAS

Les recommandations de la Société Européenne de Cardiologie (ESC) et des Sociétés Européennes d'Athérosclérose (EAS) sont élaborées par des experts internationaux et offrent un résumé pratique des aspects diagnostiques et thérapeutiques, fondé sur les données scientifiques les plus récentes.

Les propriétés pharmacodynamiques des hypolipémiants et les diverses études menées sur des animaux ont conduit à des restrictions d'utilisation chez les femmes enceintes. Les guidelines ESC/EAS déconseillent la poursuite d'un médicament hypolipémiant chez les femmes enceintes ou en intention de grossesse et recommandent uniquement les chélateurs d'acides biliaires et la LDL-aphérèse si besoin (40). Si nécessaire, la réintroduction du traitement hypolipidémiant doit être reportée après le 1^{er} trimestre ; en cas de prise tout au long de la grossesse, il est nécessaire d'informer la femme enceinte des risques potentiels (41). Les médicaments hypolipémiants de la classe des inhibiteurs de l'enzyme HMG-CoA réductase sont contre-indiqués chez la femme enceinte.

En 2021, la Food Administration Drug (FDA) a demandé la suppression de la contre-indication formelle des statines chez la femme enceinte compte tenu des données récoltées sur les dernières années, reconnaissant le rapport bénéfices/risques favorable chez les femmes à haut risque telles que celles atteintes d'hypercholestérolémie familiale.

Différents auteurs tels que Poornima *et al.* recommandent la prudence et déconseillent l'utilisation systématique d'hypolipémiants pendant la grossesse en cas de taux élevé de LDL-c. Néanmoins, ils suggèrent que l'utilisation des statines pourrait être envisagée chez les femmes enceintes atteintes d'hypercholestérolémie familiale ou d'autres affections présentant un taux élevé de LDL-c, ou encore chez celles présentant un risque cardiovasculaire avéré (42). En cas d'hypertriglycéridémie sévère et de non-réponse au traitement par statine, la prescription de fénofibrate peut être envisagée après analyse de la balance bénéfices/risques. (43)

II. Hypolipémiants et grossesse : Étude dans la base de données EFEMERIS

1. Objectif

Compte tenu du risque potentiel d'effets délétères des hypolipémiants pendant la grossesse du fait de leurs effets pharmacodynamiques, des données animales et des données humaines controversées, nous avons mené une étude dont l'objectif était de comparer les issues de grossesse de femmes exposées à ces médicaments pendant la grossesse à celles de femmes non exposées, à partir de la base de données EFEMERIS.

2. Méthode

2.1. Source de données

EFEMERIS, mise en place en 2005 en Haute-Garonne, est une base de données qui inclut les prescriptions et délivrances de médicaments pendant la grossesse, de la Caisse Primaire d'Assurance Maladie (CPAM) de la Haute-Garonne, et les issues de grossesse obtenues auprès de l'assurance maladie, de la Protection Maternelle et Infantile (PMI), du Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal et du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI). (44)

2.2. Période d'étude

EFEMERIS concernait, au moment de l'étude, 177 839 grossesses (180 458 foetus – nouveau-nés) et 126 752 femmes de Haute-Garonne dont l'issue de grossesse est survenue entre le 1^{er} juillet 2004 et le 31 décembre 2021 et prises en charge par le régime général de l'Assurance Maladie.

2.3. Population d'étude

Cette étude concerne les femmes enceintes ayant eu au moins une délivrance d'un médicament hypolipémiant entre la date des dernières règles et la date d'issue de grossesse. Ces femmes ont été comparées à un groupe de femmes non exposées aux hypolipémiants avant et pendant la grossesse.

2.4. Exposition aux hypolipémiants

L'exposition médicamenteuse des femmes au cours de la grossesse a été estimée à partir des délivrances, en officine, de médicaments prescrits et remboursables, enregistrés par l'Assurance Maladie.

Une femme a été considérée comme « exposée » aux hypolipémiants si elle a reçu au moins une prescription et délivrance d'un médicament de la classe ATC C10 « Agents réduisant les lipides sériques » au cours de sa grossesse.

L'exposition par trimestre de grossesse a également été considérée. Les trimestres de grossesse ont été définis de la façon suivante :

- 1^{er} trimestre de grossesse (T1) : prescriptions entre la date de début des dernières règles et la 15^{ème} semaine d'aménorrhée ;
- 2^{ème} trimestre de grossesse (T2) : prescriptions entre les 16^{ème} et 28^{ème} semaines d'aménorrhée ;
- 3^{ème} trimestre de grossesse (T3) : prescriptions entre la 29^{ème} semaine d'aménorrhée et la date d'issue de grossesse.

2.5. Critères d'évaluation

Dans le cadre de cette étude, plusieurs événements de la grossesse ont été étudiés. Ces derniers sont définis ci-dessous.

a. Interruption de grossesse

Toute grossesse n'ayant pas abouti à une naissance vivante a été considérée comme une issue de type « interruption de grossesse ». Les interruptions de grossesse ont été classées de la façon suivante :

- *Interruption Médicale de Grossesse (IMG)* : interruption de grossesse pour motif médical, quel que soit le terme de grossesse ;
- *Interruption « non médicale » (FCS, IVG, GEU, MIU)* :
 - *Interruption précoce* : interruption de grossesse avant 22 semaines d'aménorrhées (< 22SA),
 - *Interruption tardive* : mort *in utero* ayant eu lieu après 22 semaines d'aménorrhées (≥ 22SA).

b. Malformations congénitales majeures

Lors de l'étude des malformations congénitales, les critères de sélection utilisés par les registres de malformations européens participant à EUROCAT ont été appliqués (afin d'obtenir des statistiques comparables aux données européennes publiées). Ainsi, seules les malformations considérées comme majeures ont été sélectionnées. Le Guide disponible sur le site d'EUROCAT a été utilisé pour cette sélection (<https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/eurocat>).

Dans EFEMERIS, tout comme dans EUROCAT, les malformations congénitales sont classées selon la Classification Internationale des Maladies (CIM10, chapitre XVII « Malformations congénitales et anomalies chromosomiques », codes Q00-Q99). Pour l'étude du risque tératogène, nous avons comparé les femmes exposées à un médicament hypolipémiant à T1 aux femmes non exposées pendant leur grossesse. Tout comme dans EUROCAT, le dénominateur utilisé pour le calcul des prévalences de malformations congénitales au sein des différentes populations correspond aux effectifs de naissances vivantes, morts fœtales (après 22SA) et IMG. Il s'agit en effet d'issues de grossesse pour lesquelles l'identification d'une malformation congénitale est possible. Les interruptions précoces, pour lesquelles nous ne possédons pas d'information concernant l'éventuelle présence d'une malformation, ont ainsi été exclues pour l'évaluation de cet événement.

La description des malformations a été réalisée selon la classification utilisée par EUROCAT à savoir :

- Système nerveux (Q00-Q07)
- Œil (Q10-Q15)
- Oreille, face et cou (Q16-Q18)
- Système circulatoire (Q20-Q28)
- Système respiratoire (Q30-Q34)
- Fente labio-palatine (Q35-Q37)
- Système digestif (Q38-Q45, Q79.0)
- Défaut de la paroi abdominale (Q79.2, Q79.3, Q79.5)
- Système urinaire (Q60-Q64, Q79.4)
- Système génital (Q50-Q5, Q54-Q56)

- Système musculo-squelettique (Q65-Q74)
- Autres anomalies / syndromes (Q80-Q89, P35.0, P35.1, P37.1, D82.1)
- Anomalies chromosomiques (Q90-Q93, Q96-Q99)

c. Prématurité

Les naissances ayant eu lieu avant 37 SA (35 semaines de grossesse ; < 245 jours) ont été considérées comme des naissances prématurées. Trois niveaux de prématurité ont été distingués :

- La **prématurité extrême** pour les naissances intervenant avant 28SA (< 28SA), soit en deçà de 6 mois de grossesse,
- La **grande prématurité** correspondant à une naissance intervenant entre la 28^{ème} et la 32^{ème} SA ([28SA ; 32SA]), soit de 6 mois à 7 mois de grossesse,
- La **prématurité moyenne à tardive** qui correspond à une naissance intervenant entre la 32^{ème} et la 36^{ème} semaine d'aménorrhée révolue ([32SA ; 36SA]), soit de 7 mois à 8 mois de grossesse.

d. Petit poids de naissance

Tout nouveau-né dont le poids de naissance est strictement inférieur à 2 500 grammes a été considéré comme ayant un petit poids de naissance.

e. Petit pour l'âge gestationnel

Un fœtus est considéré petit pour l'âge gestationnel lorsque son poids selon l'âge gestationnel est inférieur au 10^{ème} percentile selon les courbes de Ego *et al.* (45)

2.6. Analyses statistiques

a. Analyses descriptives

Pour la description des données, des statistiques descriptives usuelles ont été utilisées en présentant les variables continues par la moyenne (\pm l'écart-type ; e.t. et l'étendue [min-max]) et les variables catégorielles par l'effectif et le pourcentage.

Des statistiques bivariées (sans ajustement) ont été utilisées pour la comparaison des caractéristiques des mères, des grossesses et des fœtus en fonction de leur exposition ou non à un médicament hypolipémiant : test t de Student pour la comparaison de moyennes (ou test non-paramétrique de Mann-Whitney Wilcoxon) et test du Chi-² pour la comparaison de proportions (ou test exact de Fisher si effectifs ≤ 5).

Les analyses ont consisté en une :

- Analyse descriptive du groupe de femmes exposées en comparaison au groupe témoin de femmes non exposées :
 - Des caractéristiques sociodémographiques des femmes : âge, niveau d'études et activité professionnelle ;
 - Des antécédents obstétricaux (gestité, parité) et
 - Des pathologies pendant la grossesse (diabète, hypertension artérielle, prééclampsie).
- Comparaison des issues de grossesse (naissances vs interruptions de grossesse) entre les femmes exposées à un hypolipémiant pendant la grossesse et les femmes non exposées.
- Comparaison des caractéristiques des nouveau-nés à la naissance (malformations congénitales, poids et prématurité) entre les femmes exposées à un hypolipémiant pendant la grossesse et les femmes non exposées.

b. Analyses multivariées

L'étude des effets des hypolipémiants pendant la grossesse a fait l'objet d'analyses plus approfondies, nécessitant l'utilisation de modèles multivariés.

❖ Étude du risque de survenue d'interruption de grossesse

Pour étudier l'effet d'une exposition aux hypolipémiants pendant la grossesse sur le risque de survenue d'une interruption de grossesse (tous types d'interruption confondus), le modèle de Cox à risques proportionnels a été choisi afin de prendre en compte le délai d'apparition de l'évènement. Avant la première prescription d'hypolipémiant pendant la grossesse, la femme était considérée comme non exposée, puis devenait exposée à la date de la première délivrance.

Les variables d'ajustements à introduire dans le modèle ont été sélectionnées grâce aux connaissances sur les facteurs de risques de survenue d'une interruption de grossesse dans la littérature. Ainsi, nous avons pris en compte dans les modèles : l'âge maternel, la délivrance d'acide folique avant la grossesse et pendant T1, l'exposition à au moins un médicament tératogène, le nombre de principe actif différents pris pendant la grossesse (hors hypolipémiants), la présence d'une HTA et d'un diabète.

Le rapport des risques instantanés (Hasard Ratio HR) a été estimé avec son intervalle de confiance à 95%.

❖ Étude du risque de survenue de malformations majeures congénitales

L'évènement étudié est la présence d'au moins une malformation congénitale majeure chez les nouveau-nés/fœtus. Le calcul du risque de survenue d'au moins une malformation majeure après une exposition aux hypolipémiants pendant la grossesse a été réalisé à l'aide de régression logistique. L'organogénèse ayant lieu au cours du premier trimestre de grossesse, nous avons comparé les femmes exposées aux hypolipémiants au 1^{er} trimestre aux femmes non exposées avant et pendant la grossesse. La population d'étude était les naissances vivantes, les morts fœtales (après 22SA) et les IMG pour lesquelles le statut malformatif était connu. Il s'agit en effet d'issues pour lesquelles l'identification d'une malformation congénitale est possible.

Les variables d'ajustements à introduire dans le modèle ont été sélectionnées grâce aux connaissances sur les facteurs de risques de survenue de malformations congénitales dans la littérature. Ainsi, nous avons pris en compte dans les modèles : la prise d'acide folique avant la grossesse et à T1, l'exposition à au moins un médicament tératogène dans la période à risque et le nombre de principes actifs différents pris pendant la grossesse (en dehors des hypolipémiants). Nous avons également pris en compte la présence d'un diabète et parmi les caractéristiques sociodémographiques, l'âge de la mère a été pris en compte dans le modèle.

Les Odds Ratio (OR) bruts et ajustés ont été estimés avec leur intervalle de confiance à 95%.

c. Analyses de sensibilité

Pour l'étude du risque malformatif, les analyses multivariées ont été réitérées en modifiant la période d'exposition : malformations congénitales majeures des fœtus/nouveau-nés exposés quelle que soit la période de grossesse.

S'agissant de l'étude du risque de survenue d'une interruption, nous avons réitéré les analyses en excluant les IMG, GEU et IVG pour ne garder que les interruptions non provoquées (FCS, MIU).

3. Résultats

3.1. Analyses descriptives

a. Prescriptions et délivrances d'hypolipémiants au cours de la grossesse

Au cours de la période d'étude, 273 femmes se sont vu prescrire et délivrer un hypolipidémiant au cours de leur grossesse (soit 0,15% des 177 839 grossesses incluses dans EFEMERIS), concernant 282 fœtus/enfants (présence de grossesses multiples). Nous les avons comparées à un groupe de témoins non exposés aux hypolipémiants ni avant ni pendant leur grossesse, incluant 177 433 grossesses et 180 041 fœtus/enfants (Figure 2).

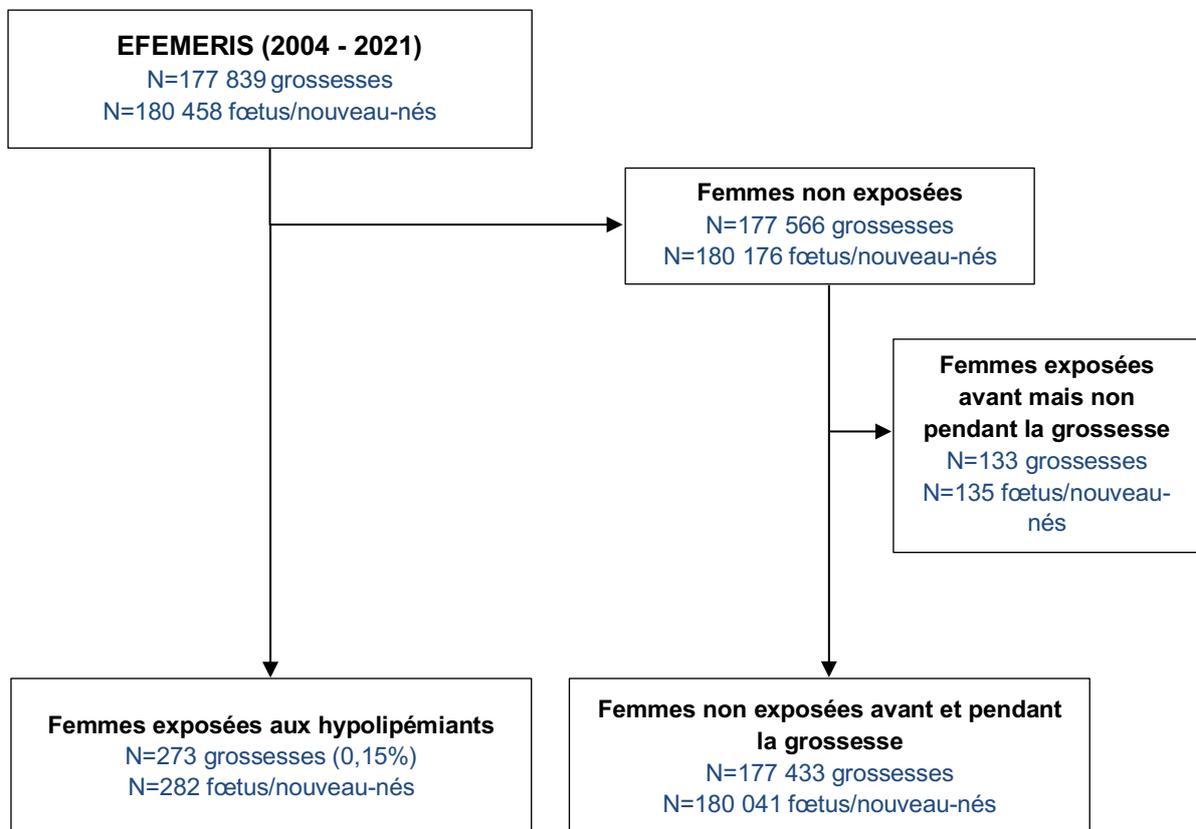


Figure 2 - Flowchart de la population étudiée

L'exposition des femmes à un hypolipémiant est décroissante au cours des années (Figure 2). En effet, en 2004, 25 femmes sur 10 000 ont reçu un médicament hypolipémiant au cours de la grossesse contre environ 8 femmes sur 10 000 en 2021. Cependant, on remarque une légèrement hausse à partir de 2020.

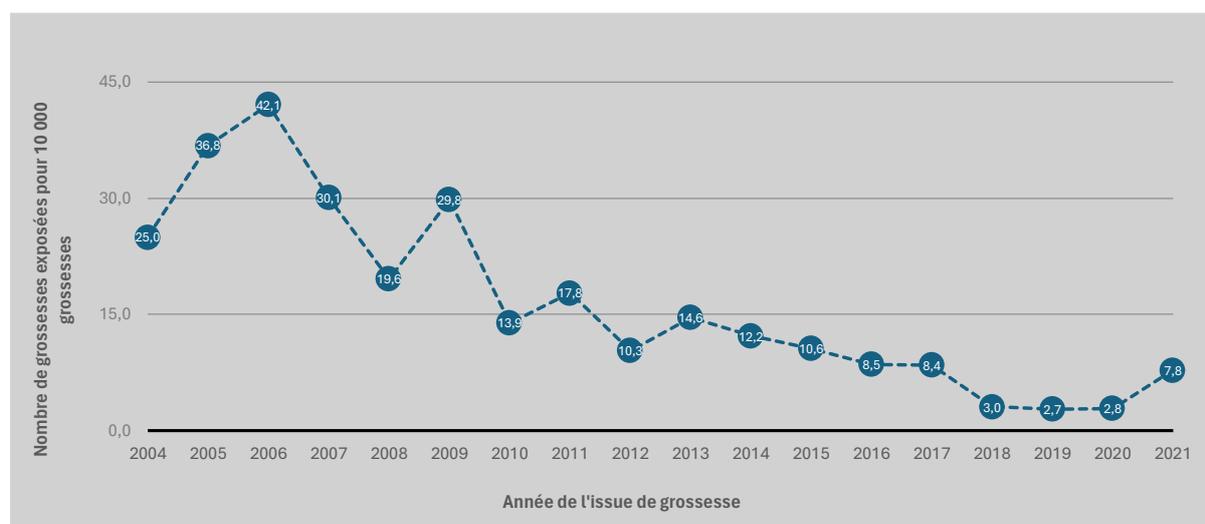


Figure 3 - Évolution des prescriptions d'hypolipémiants aux femmes enceintes au cours du temps

Parmi les femmes exposées à un hypolipémiant, 67,8% ont reçu ce médicament au cours du 1^{er} trimestre de grossesse, 19,8% au 2^{ème} trimestre de grossesse et 20,9% au 3^{ème} trimestre de grossesse (Table 1).

Table 1 - Prescription et délivrance d'hypolipémiants en fonction du trimestre de grossesse, N=273

	Effectif (Nombre de grossesses)	%
Trimestre 1	185	67,8%
Trimestre 2	54	19,8%
Trimestre 3	57	20,9%

Remarque : certaines femmes peuvent avoir reçu un hypolipémiant au cours de plusieurs trimestres ; par conséquent la somme des effectifs est supérieure à 273.

Près de 62% des femmes se sont vu prescrire un médicament hypolipémiant uniquement au cours du 1^{er} trimestre de grossesse (Table 2). Seules 1,8% ont reçu un hypolipémiant au cours des trois trimestres de grossesse.

Table 2 - Profils de prescription et délivrance d'un hypolipémiant en fonction du trimestre de grossesse, N=273

Périodes de délivrance	Hypolipémiant Effectif (%)
T1	170 (62,3%)
T2	36 (13,2%)
T3	49 (17,9%)
T1-T2	10 (3,7%)
T1-T2-T3	5 (1,8%)
T1-T3	0 (0,0%)
T2-T3	3 (1,1%)

Table 3 - Médicaments prescrits pendant la grossesse selon la sous-classe ATC, N=273

Classe ATC	Effectif (%)	Trimestre 1	Trimestre 2	Trimestre 3
		Effectif (%)	Effectif (%)	Effectif (%)
C10AA – Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase	154 (56,4%)	132 (48,4%)	20 (7,3%)	9 (3,3%)
C10AC – Séquestrants d'acides biliaires	63 (23,1%)	10 (3,7%)	17 (6,2%)	42 (15,4%)
C10AB – Fibrates	43 (15,8%)	34 (12,4%)	12 (4,4%)	4 (1,5%)
C10AX – Autres hypolipémiants	7 (2,6%)	4 (1,5%)	4 (1,5%)	2 (0,7%)
C10BA – Association d'hypolipémiants	7 (2,6%)	7 (2,6%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
C10BX – Hypolipémiants en association à d'autres médicaments	4 (1,5%)	3 (1,1%)	1 (0,4%)	0 (0,0%)

Au cours de la grossesse, les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase sont majoritairement prescrits (56,4%) notamment au cours du 1^{er} (48,4%) et du 2^{ème} trimestre (7,3%) (Table 3), alors qu'au cours du 3^{ème} trimestre, les femmes ont eu plus de délivrances de séquestrant d'acides biliaires (15,4%).

Table 4 - Principes actifs prescrits pendant la grossesse et en fonction du trimestre de grossesse, N=273

Principe actif	Effectif (%)	Trimestre 1	Trimestre 2	Trimestre 3
		Effectif (%)	Effectif (%)	Effectif (%)
Colestyramine	63 (23,1%)	10 (3,7%)	17 (6,2%)	42 (15,4%)
Atorvastatine	46 (16,8%)	36 (13,2%)	10 (3,7%)	2 (0,7%)
Simvastatine	45 (16,5%)	41 (15,0%)	2 (0,7%)	2 (0,7%)
Fénofibrate	41 (15,0%)	32 (11,7%)	12 (4,4%)	4 (1,5%)
Pravastatine	32 (11,7%)	28 (10,3%)	4 (1,5%)	1 (0,4%)
Rosuvastatine	31 (11,4%)	27 (9,9%)	4 (1,5%)	3 (1,1%)
Fluvastatine	10 (3,7%)	9 (3,3%)	1 (0,4%)	1 (0,4%)
Ézétimibe	10 (3,7%)	9 (3,3%)	2 (0,7%)	1 (0,4%)
Acides oméga 3	4 (1,5%)	2 (0,7%)	2 (0,7%)	1 (0,4%)
Bézafibrate	2 (0,7%)	2 (0,7%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)

Remarque : certaines femmes peuvent avoir reçu un ou plusieurs principes actifs au cours de plusieurs trimestres ; par conséquent la somme des effectifs est supérieure à 273.

Au cours de la grossesse, les principes actifs les plus prescrits ont été la colestyramine (23,1%), l'atorvastatine (16,8%) et la simvastatine (16,5%) (Table 4). La simvastatine est majoritairement délivrée au trimestre 1 (15,0%) alors que la colestyramine est délivrée en majorité aux 2^{ème} et 3^{ème} trimestres.

b. Comparaison des caractéristiques des femmes

Les caractéristiques des femmes des deux groupes sont présentées dans la table 5. Les femmes exposées à un médicament hypolipémiant au cours de leur grossesse étaient significativement plus âgées que les femmes non exposées (33,1 ans vs 30,8 ans). Elles étaient significativement moins diplômées (45,7% ayant un niveau d'enseignement supérieur vs 63,1%) et plus fréquemment sans activité professionnelle au moment de leur grossesse (43,2% d'activité professionnelle vs 59,7%).

Les femmes exposées à un hypolipémiant ont davantage souffert de pathologies telles que l'hypertension artérielle (19,4% vs 4,3%), la prééclampsie (3,3% vs 1,3%) et le diabète (12,1% vs 3,1%) pendant leur grossesse et étaient plus fréquemment bénéficiaires d'une prise en charge pour affection de longue durée (13,0% vs 2,1%).

Table 5 - Comparaison des caractéristiques des femmes, N=177 706

	Grossesses exposées (N=273)		Grossesses non exposées (N=177 433)		p
	Moyenne Ou Effectif	Écart type [min-max] Ou %	Moyenne Ou Effectif	Écart type [min-max] Ou %	
Age des mères (en année)	33,1	± 5,4 [21 – 63]	30,8	± 5,1 [13 – 61]	<0,0001
Niveau d'études (N=100 332)		N=92		N=100 240	
École primaire	3	3,3%	1 668	1,7%	0,78
Secondaire	20	21,7%	11 858	11,8%	0,67
Niveau bac	27	29,3%	23 460	23,4%	0,10
Enseignement supérieur	42	45,7%	63 254	63,1%	<0,0001
Femmes en activité professionnelle (N=98 726)		N=88		N=98 638	
	38	43,2%	58 838	59,7%	<0,0001
Profession de la mère (N=119 382)		N=167		N=119 215	
1. Agriculteur exploitant	1	0,6%	206	0,2%	0,22
2. Artisan, commerçant, chef d'entreprise	4	2,4%	2 937	2,5%	0,80
3. Cadre ou profession intellectuelle supérieure	22	13,2%	27 648	23,2%	0,0006
4. Profession intermédiaire	45	26,9%	18 530	15,5%	0,001
5. Employé	94	56,3%	67 506	56,6%	0,22
6. Ouvrier	2	1,2%	2 388	2,0%	0,38
ALD (N=167 669)		N=246		N=167 423	
	32	13,0%	3 532	2,1%	<0,0001

Pathologies et antécédents obstétricaux¹					
HTA au cours de la grossesse (N=156 241)	49	19,4%	6 649	4,3%	<0,0001
Prééclampsie	9	3,3%	2 301	1,3%	<0,0001
Diabète (N=177 706)	33	12,1%	5 568	3,1%	<0,0001
Gestité (N=132 698)		<i>N=202</i>		<i>N=132 496</i>	
	2,3	± 1,5 [1 – 9]	2,1	± 1,3 [1 – 18]	0,04
Parité (N=130 279)		<i>N=194</i>		<i>N=130 085</i>	
	2,0	± 1,2 [1 – 7]	1,7	± 0,9 [0 – 13]	0,001

c. Médicaments

Les femmes exposées à un hypolipémiant apparaissaient comme plus exposées aux médicaments, avec un nombre moyen de principes actifs différents (hors hypolipémiants) prescrits et délivrés au cours de la grossesse de 14,9 (contre 8,9 pour les non exposées). Elles ont également reçu moins souvent de l'acide folique (8,4% vs 13,6%) et plus souvent des médicaments tératogènes (1,8% vs 0,2%) (Table 6).

Table 6 - Comparaison des prescriptions et délivrances de médicaments aux 2 groupes de femmes, N=177 706

	Grossesses exposées (N=273)		Grossesses non exposées (N=177 433)		p
	Moyenne	Écart type [min-max]	Moyenne	Écart type [min-max]	
Nombre de principes actifs différents au cours de la grossesse (hors hypolipémiants)	14,9	± 9,8 [0 – 75]	8,9	± 6,5 [0 – 83]	<0,0001
	<i>Effectif</i>	%	<i>Effectif</i>	%	
Délivrance d'acide folique avant la grossesse	23	8,4%	24 146	13,6%	0,01
Délivrance de médicaments tératogènes	5	1,8%	315	0,2%	<0,0001
Valproate	2	0,7%	156	0,09%	
Anticoagulants oraux (AVK)	1	0,4%	36	0,02%	
Antimitotiques	0	0,0%	23	0,01%	
Mycophénolate	2	0,7%	2	0,001%	
Rétinoïdes voie orale	0	0,0%	2	0,001%	
Thalidomide	0	0,0%	96	0,05%	

d. Comparaison des issues de grossesse

Les taux de naissances et interruptions de grossesse sont comparables entre les 2 groupes (Table 7).

Parmi les 273 grossesses exposées aux hypolipémiants, 15 soit 5,5% ont abouti à une interruption de grossesse (contre 5,8% des grossesses non exposées).

Table 7 - Comparaison des issues de grossesse des femmes des 2 groupes, N=177 706

	Grossesses exposées		Grossesses non exposées		p
	Effectif	% (N=273)	Effectif	% (N=177 433)	
NAISSANCES	260	95,2%	167 138	94,2%	0,46
INTERRUPTIONS DE GROSSESSE	15	5,5%	10 362	5,8%	0,81
<i>Interruptions précoces (< 22SA)</i>	12	4,4%	9 036	5,1%	0,60
<i>Morts in Utero (≥ 22SA)</i>	3	1,1%	370	0,2%	0,001
	0	0,0%	958	0,5%	0,22

Remarque : parmi les grossesses exposées, 2 grossesses gémellaires ont eu des issues différentes (1 naissance et 1 mort fœtale) ; ce qui explique la différence de nombre entre les grossesses et les issues.

Table 8 - Description des morts *in utero* chez les femmes exposées, N=3

	Exposition hypolipémiant	Trimestre d'exposition	Terme (Nombre de SA)	Âge mère (En années)	Autres médicaments au cours de la grossesse	ALD	Prééclampsie	HTA	Diabète
MIU 1	Atorvastatine	T2	33,1	24	- Cétirizine - Paracétamol/Codéine, - Potassium - Métronidazole, - Acide Acétylsalicylique, - Métoclopramide - Diltiazem - Nitroglycérine - Paracétamol - Diosmectite - Phloroglucinol	Non	Non	Non	Non
MIU 2	Fénofibrate	T2	34,9	46	- Desloratadine - Paracétamol dextropropoxyphène - Glibenclamide - Metformine - Levothyroxine - Zinc/Dioxyde titane/Carraghenates	Oui	DM*	Non	Oui
MIU 3	Colestyramine	T3	35,1	33	- Bromazépam - Diosmine/Hesperidine - Lactulose - Prilocaine/Lidocaïne - Acide fusidique - Zinc/Dioxyde titane/Carraghenates	Non	Non	Non	Non

*DM = Donnée manquante

e. Comparaison des caractéristiques des nouveau-nés/fœtus

❖ Caractéristiques générales des nouveau-nés

Parmi les grossesses exposées à un hypolipémiant, 260 ont abouti à une naissance avec 266 enfants vivants (grossesses multiples) contre 169 660 enfants nés vivants chez les femmes non exposées avant et pendant la grossesse.

Les caractéristiques des fœtus exposés *in utero* à un hypolipémiant et non exposés sont présentées dans la table 9. Au sein du groupe des nouveau-nés exposés *in utero* à un hypolipémiant, le nombre de fœtus nés prématurément est significativement plus élevé (10,5% contre 6,2%). De plus, les nouveau-nés exposés présentent un plus petit poids à la naissance (11,3% contre 6,0%).

Table 9 - Comparaison des caractéristiques des nouveau-nés des 2 groupes, N=169 926

	Nouveau-nés exposés		Nouveau-nés non exposés		p
	Effectif	% (N=266)	Effectif	% (N=169 660)	
	N=265		N=169 364		
Sexe masculin	149	56,2%	86 619	51,1%	0,10
Prématurité	28	10,5%	10 471	6,2%	0,003
Extrême (< 28SA)	1	0,4%	299	0,2%	0,43
Grande (28SA à 32SA)	3	1,1%	990	0,6%	0,24
Modérée à tardive (≥ 32SA)	24	9,0%	9 182	5,4%	0,009
	N=248		N=154 751		
Petit poids de naissance	28	11,3%	9 277	6,0%	0,0003
	N=223		N=149 828		
Petit pour l'âge gestationnel	28	12,6%	15 641	10,4%	0,46

❖ Malformations congénitales

Chez les nouveau-nés/fœtus exposés quelle que soit la période de grossesse, on a observé 6 nouveau-nés/fœtus porteurs de malformation(s) soit 2,5%.

Parmi ceux exposés aux hypolipémiants au 1^{er} trimestre et pour lesquels un diagnostic de malformation congénitale était possible (N=175), 5 soit 2,9% ont développé une

malformation congénitale majeure contre 4 232 soit 2,5% pour les nouveau-nés/fœtus de mères non exposées (Table 10).

Table 10 - Taux de malformations congénitales majeures des fœtus/nouveau-nés « exposés » *in utero* aux hypolipémiants durant le 1er trimestre de grossesse et des « non exposés », N=171 178*

Malformations majeures selon EUROCAT	Fœtus/Nouveau-nés exposés à T1		Fœtus/Nouveau-nés non exposés		p
	Effectif	% (N=175)	Effectif	% (N=171 003)	
Nombre et taux global de malformations majeures	5	2,9%	4 232	2,4%	0,75

*Exclusion des fœtus exposés uniquement à T2 et/ou T3 aux hypolipémiants et ceux pour lesquels nous n'avons pas d'information sur une éventuelle malformation (FCS, GEU, IVG)

Les 5 fœtus/enfants exposés à T1 ont présenté 6 malformations (un enfant était porteur de 2 malformations différentes). Les malformations étaient les suivantes : une fente labio-palatine, une malformation du système digestif, une malformation du système musculosquelettique (pied bot), deux craniosténoses et un Syndrome de Down (Table 11).

Table 11 - Description des malformations congénitales chez les femmes exposées aux hypolipémiants au premier trimestre, N=5

	Prescription hypolipémiant	Trimestre d'exposition	Type de malformation	Issue grossesse	Âge mère (En années)	Autres médicaments au cours de la grossesse	ALD	Diabète
Fœtus 1	Atorvastatine	T1	Fente labiopalatine	Naissance	29	- Acide folique - Paracétamol - Potassium/Sodium - Acide fusidique - Macrogol - Phloroglucinol - Lidocaïne	Non	Non
Fœtus 2	Fénofibrate	T1	Syndrome de Down, Malformation système digestif	Naissance	26	- Paracétamol - Tixocortol - Metoclopramide - Fexofenadine - Thiocolchicoside - Salbutamol	Non	Non
Fœtus 3	Fénofibrate	T1 et T2	Pied bot varus équin	Naissance	42	- Acide Clavulanique, Amoxicilline - Paracétamol - Trimébutine - Progestérone - Levothyroxine - Ciclopirox - Immunoglobuline anti-D - Diosmectite - Phloroglucinol	Non	Non
Fœtus 4	Fénofibrate	T1	Craniosténose	Naissance	25	- Paracétamol - Potassium/Sodium - Bimatoprost/Timolol - Phloroglucinol	Non	Non
Fœtus 5	Ézétimibe/ Simvastatine	T1	Craniosténose	Naissance	32	- Amoxicilline, Acide Clavulanique - Bisoprolol - Céfixime - Paracétamol - Acide fusidique - Acide Acétylsalicylique - Tixocortol - Ramipril	Oui	Non

3.2. Analyses multivariées

a. Effets de l'exposition aux hypolipémiants sur le risque d'interruption de grossesse

L'analyse multivariée a mis en évidence une augmentation du risque d'interruption de grossesse chez les fœtus/nouveau-nés exposés aux hypolipémiants pendant la grossesse par rapport aux fœtus/nouveau-nés non exposés (HRa = 2,50 [1,48 ; 4,23]) après ajustement sur l'âge maternel, la délivrance d'acide folique avant la grossesse et pendant T1, l'exposition à au moins un médicament tératogène, le nombre de principes actifs différents pris pendant la grossesse (hors hypolipémiants et acide folique), la présence d'ALD, le fait d'avoir de l'hypertension artérielle ou non et un diabète avant ou pendant la grossesse (Table 12).

Les résultats de l'analyse multivariée sont présentés ci-dessous.

Table 12 - Modèle multivarié de comparaison des prévalences d'interruptions de grossesse en fonction de l'exposition ou non aux hypolipémiants pendant la grossesse.

	Grossesses exposées		Grossesses non exposées aux hypolipémiants avant et pendant la grossesse	
	Effectif	% (N=246)	Effectif	% (N=167 423)
Interruption de grossesse	15	6,1%	10 305	6,2%

	HR brut	HR ajusté**	p
Délivrance d'hypolipémiants	1,48 [0,89 ; 2,46]	2,50 [1,48 ; 4,23]	<0,001

*Présence de données manquantes sur ALD (5,6%).

**Les variables d'ajustement du modèle étaient : l'âge maternel, la délivrance d'acide folique avant la grossesse et pendant T1, l'exposition à au moins un médicament tératogène, le nombre de principes actifs différents pris pendant la grossesse (hors hypolipémiants et acide folique), la présence d'ALD, le fait d'avoir de l'hypertension artérielle ou non et un diabète avant ou pendant la grossesse.

b. Effets de l'exposition aux hypolipémiants sur le risque de malformations

L'analyse multivariée n'a pas mis en évidence d'augmentation du risque de malformations congénitales chez les fœtus/nouveau-nés exposés aux hypolipémiants au 1^{er} trimestre de grossesse par rapport aux fœtus/nouveau-nés non exposés avant et au cours de la grossesse (ORa = 1,37 [0,48 ; 3,00]), après ajustement sur l'âge

maternel, la délivrance d'acide folique avant la grossesse, de médicaments tératogènes, la présence d'un antécédent de diabète, d'une ALD, le nombre de principes actifs différents pris pendant la grossesse (hors hypolipémiants) (Table 13).

Table 13 - Modèle multivarié de comparaison des prévalences de malformations congénitales en fonction de l'exposition aux hypolipémiants au 1er trimestre de grossesse.

	Fœtus/Nouveau-nés exposés à T1		Fœtus/Nouveau-nés non exposés aux hypolipémiants	
	Effectif	% (N=161)	Effectif	% (N=160 883)
N=160 994*				
Malformation congénitale	5	3,1%	3 983	2,5%

	OR brut	OR ajusté**	p
Délivrance d'hypolipémiants	1,26 [0,52 ; 3,08]	1,37 [0,48 ; 3,00]	0,50

*Exclusion des fœtus/nouveau-nés exposés uniquement à T2 et/ou T3 aux hypolipémiants, ceux pour lesquels on ne peut avoir l'information sur une éventuelle malformation (FCS, GEU...); exclusion des fœtus/nouveau-nés avec données manquantes sur la variable ALD (5,6%).

**Les variables d'ajustement du modèle étaient : l'âge maternel, la délivrance d'acide folique avant la grossesse, de médicaments tératogènes, la présence d'un antécédent de diabète, d'une ALD et le nombre de principes actifs différents pris pendant la grossesse (hors hypolipémiants).

c. Analyses de sensibilité

- ❖ Risque de malformations majeures : prise en compte des grossesses exposées aux hypolipémiants à T1, T2 et/ou T3

L'analyse multivariée n'a pas mis en évidence d'augmentation du risque de malformations congénitales chez les fœtus/nouveau-nés exposés aux hypolipémiants pendant la grossesse par rapport aux fœtus/nouveau-nés non exposés au cours de la grossesse (ORa = 0,97 [0,38 ; 2,00]), après ajustement sur l'âge maternel, la délivrance d'acide folique avant la grossesse, de médicaments tératogènes, le diabète, la présence d'ALD et le nombre de principes actifs différents pris pendant la grossesse (hors hypolipémiants) (Table 14).

Les résultats de l'analyse multivariée sont présentés ci-dessous.

Table 14 - Modèle multivarié de comparaison des prévalences de malformations congénitales en fonction de l'exposition aux hypolipémiants pendant la grossesse

	Fœtus/Nouveau-nés exposés pendant la grossesse		Fœtus/Nouveau-nés non exposés aux hypolipémiants	
N = 161 074*	Effectif	% (N=243)	Effectif	% (N=160 831)
Malformation congénitale	6	2,5%	4 026	2,5%
	OR brut	OR ajusté**	p	
Délivrance d'hypolipémiants	0,90 [0,40 ; 2,01]	0,97 [0,38 ; 2,00]	0,94	

*Exclusion des fœtus/nouveau-nés exposés uniquement à T2 et/ou T3 aux hypolipémiants, ceux pour lesquels on ne peut avoir l'information sur une éventuelle malformation (FCS, GEU...); exclusion des fœtus / nouveau-nés avec données manquantes sur la variable ALD

**Les variables d'ajustement du modèle étaient : l'âge maternel, la délivrance d'acide folique avant la grossesse, de médicaments tératogènes, la présence d'un antécédent de diabète, la présence d'une ALD, le nombre de principes actifs différents pris pendant la grossesse (hors hypolipémiants) et la présence de prééclampsie.

- ❖ Risque d'interruption de grossesse : exclusion des grossesses dont l'issue était une interruption provoquée (IMG, IVG ou grossesse extra-utérine)

L'analyse multivariée a mis en évidence une augmentation du risque d'interruption de grossesse de type spontanée (FCS et MIU) chez les fœtus/nouveau-nés exposés aux hypolipémiants pendant la grossesse par rapport aux fœtus/nouveau-nés non exposés pendant et avant la grossesse (ORa = 3,21 [1,17 ; 8,80]) après ajustement sur l'âge maternel, la délivrance d'acide folique avant la grossesse et pendant T1, l'exposition à au moins un médicament tératogène, le nombre de principes actifs différents pris pendant la grossesse (hors hypolipémiants et acide folique), la présence d'une ALD, le fait d'avoir de l'hypertension artérielle ou non et un diabète avant ou pendant la grossesse (Table 15).

Table 15 - Modèle multivarié de comparaison des prévalences d'interruptions de grossesse en fonction de l'exposition aux hypolipémiants pendant la grossesse

	Grossesses exposées		Grossesses non exposées aux hypolipémiants avant et pendant la grossesse	
	Effectif	% (N= 243)	Effectif	% (N= 165 675)
N = 165 918*				
Interruption de grossesse	12	4,9%	8 557	5,2%

	OR brut	OR ajusté**	p
Délivrance d'hypolipémiants	1,42 [0,82 ; 1,73]	3,21 [1,17 ; 8,80]	<0,001

*Données manquantes sur ALD

**Les variables d'ajustement du modèle étaient : l'âge maternel, la délivrance d'acide folique avant la grossesse et pendant T1, l'exposition à au moins un médicament tératogène et le nombre de principes actifs différents pris pendant la grossesse (hors hypolipémiants et acide folique), la présence d'ALD, le fait d'avoir de l'hypertension artérielle ou non et un diabète avant ou pendant la grossesse.

4. Discussion

Cette étude rapporte des données rassurantes concernant les hypolipémiants prescrits chez les femmes enceintes et le risque de malformations congénitales. En revanche, l'analyse des données a mis en évidence une augmentation du risque d'interruption de grossesse chez les femmes exposées pendant la grossesse par rapport à celles non exposées.

Limites et forces de l'étude

La base de données EFEMERIS présente des limites inhérentes aux bases de données médico-administratives, notamment la présence de données manquantes concernant certains facteurs de risque connus de malformations congénitales, comme les antécédents familiaux de malformations congénitales ou encore la consommation d'alcool. De plus, aucune information concernant l'indication, la posologie et l'observance des médicaments hypolipémiants ainsi que des autres médicaments prescrits, n'était disponible pour l'étude. La donnée CMU-c comportait beaucoup de données manquantes par conséquent elle n'a pas été prise en compte dans les modèles multivariés. Une autre de nos limites est que la population d'EFEMERIS concerne les femmes enceintes de Haute-Garonne. Cependant, les caractéristiques des femmes et des nouveau-nés dans cette base de données sont comparables à celles retrouvées dans la population générale en France.

Notre étude porte sur une large cohorte de femmes et couvre une longue période permettant d'observer l'évolution des prescriptions et des délivrances de médicaments hypolipémiants aux femmes enceintes au cours des années. Les données de prescriptions et délivrances de l'Assurance Maladie permettent d'avoir des informations fiables et précises sur les médicaments délivrés pendant la grossesse et d'éviter le biais de mémorisation que l'on peut retrouver lorsque l'on recueille les prises de médicaments des patientes via des questionnaires. On retrouve également, dans EFEMERIS, des informations sur les femmes telles que l'âge ou encore les pathologies survenues au cours de la grossesse qui peuvent être des facteurs de risque de malformations ou d'interruption de grossesse et que l'on peut prendre en compte dans nos analyses statistiques multivariées. Enfin, la date de grossesse précise, souvent manquante dans d'autres bases de données mais essentielle pour

évaluer le risque malformatif, était disponible dans la base, constituant ainsi un atout majeur pour notre étude.

Nombre de femmes exposées

Dans notre étude, seules 0,15% des grossesses ont été exposées à un médicament hypolipémiant. Dans les autres études de cohorte publiées, ce taux est comparable et varie de 0,07 à 0,3%. Ce taux faible peut s'expliquer par la contre-indication de ces médicaments au cours de la grossesse. Le cholestérol, élément essentiel pour le développement de l'embryon et précurseur de la synthèse des hormones stéroïdiennes est impliqué dans l'organogénèse (46). En raison de l'effet des hypolipémiants sur le cholestérol et donc d'un risque théorique d'effet délétère sur le développement embryonnaire et de données animales inquiétantes, ils ont été formellement contre-indiqués pendant la grossesse à partir de 2006 en France.

Les taux plus bas de délivrances d'hypolipémiants aux second et troisième trimestres peuvent s'expliquer par des expositions en début de grossesse méconnue suivies d'un arrêt du médicament dès le diagnostic de la grossesse.

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) des statines, version Vidal de 2005, ne comporte pas d'informations sur les résultats des études de tératogénèse menées chez les animaux et reste évasif sur les risques encourus pour les femmes enceintes (47). La contre-indication des statines au cours de la grossesse, est apparue uniquement en 2006. Cette modification de libellé peut expliquer la diminution observée des prescriptions d'hypolipémiants après 2006.

Médicaments les plus prescrits

Dans la population générale, les statines se trouvent en première ligne pour la prise en charge des hypercholestérolémies (6). Or dans notre étude, l'atorvastatine et la simvastatine occupent la deuxième et troisième place après la colestyramine qui est prescrite plus souvent aux second et troisième trimestres. Ceci peut s'expliquer par le fait que la colestyramine est indiquée dans les cas de prurit cholestatique, pathologie pouvant affecter un certain nombre de femmes à partir du deuxième trimestre de grossesse (48). Par ailleurs, les prescripteurs estiment peut-être ce médicament moins à risque chez les patientes enceintes. En effet, la colestyramine n'est pas

absorbée dans le tractus digestif et a un faible passage systémique (49). Un passage placentaire n'est donc pas attendu avec ce médicament. Cependant, la colestyramine peut diminuer l'absorption des vitamines liposolubles notamment de la vitamine K. Une publication rapporte un cas d'hémorragie intracrânienne fœtale sévère après un traitement par colestyramine et soulève la question d'un risque de coagulopathie par déplétion en vitamine K chez les fœtus exposés (39). De plus, les folates sont des polyglutamates anioniques pouvant se lier à la colestyramine ce qui diminuerait leur absorption. Une carence en acide folique peut augmenter le risque de malformations notamment du tube neural lors de l'embryogénèse. Une supplémentation en acide folique est donc recommandée en cas de traitement au long cours par colestyramine. (50)

Risques sur le déroulement de la grossesse et sur les enfants

Les résultats de l'étude sont rassurants concernant l'utilisation de médicaments hypolipémiants chez les femmes enceintes. On ne retrouve pas d'augmentation de risque de malformation congénitale chez les femmes exposées. Avec un effectif de 175 femmes exposées aux hypolipémiants au 1^{er} trimestre et 177 566 femmes non exposées, nous avons une puissance suffisante pour détecter une augmentation de risque de malformation multiplié par 2,4. Nos résultats sont en accord avec la méta-analyse de Vahedian *et al.* (32) qui n'observait pas d'augmentation significative du risque de malformations après un traitement par statine. Cette étude incluait 23 publications distinctes, comprenant à la fois des séries de cas, des cas rapportés, un essai clinique et des études de cohorte. Parmi celles-ci, on retrouve l'étude menée par Bateman *et al.* (33), incluant plus de 1000 femmes enceintes exposées qui ne met pas non plus en évidence une augmentation significative du risque de malformations congénitales. A l'inverse, l'étude de Lee *et al.* (35), retrouve un lien entre l'exposition aux statines au 1^{er} trimestre et la survenue de malformation du septum ventriculaire. La puissance de l'étude était toutefois faible pour étudier le risque de malformation cardiovasculaire en particulier et les intervalles de confiance de l'Odd Ratio assez larges.

Dans notre étude, parmi les cinq fœtus exposés à un médicament hypolipémiant et présentant des malformations congénitales, trois fœtus avaient été exposés au fénofibrate au cours du 1^{er} trimestre. Parmi eux, un a été aussi exposé au

thiocolchicoside, contre-indiqué chez la femme enceinte en raison des effets tératogènes mis en évidence chez les animaux et de son mécanisme d'action. Il a une action d'interférence sur la ségrégation des chromosomes lors des mitoses, et par conséquent présente un risque potentiel de malformations. Des cas isolés ont été rapportés dans la littérature scientifique (spina bifida, fente palatine, hypoplasie pulmonaire, syndrome de Poland, ...). Dans notre étude, l'enfant exposé a présenté une trisomie 21.

Notre étude met en évidence une augmentation du taux d'interruptions de grossesse chez les femmes exposées aux hypolipémiants, de la même manière que la méta-analyse de Hirsch *et al.* (13). Les femmes incluses dans notre étude et celles de McGregor *et al.* et Winterfeld *et al.* étaient plus âgées et possédaient des comorbidités comme le diabète ou l'hypertension artérielle ; facteurs de risque qui peuvent prédisposer à une fausse couche. (51)

On observe la présence d'un taux plus élevé de faible poids à la naissance des fœtus exposés aux hypolipémiants corrélé à un taux plus élevé de prématurité. En effet, le poids pour l'âge gestationnel reste comparable entre les femmes exposées et non exposées. Les femmes du groupe exposé sont plus âgées, cela peut expliquer, en partie, l'incidence accrue de prématurité, l'âge avancé étant un facteur de risque connu pour la prématurité (52). Ces résultats sont semblables à ceux retrouvés par Winterfeld *et al.* (34), qui concluait à un taux plus élevé de prématurité chez les femmes exposées (53). Par ailleurs, dans notre étude, les femmes ont été plus souvent atteintes de pathologies au cours de la grossesse comme l'hypertension artérielle et la prééclampsie, pouvant aussi affecter le taux de prématurité. Le taux plus élevé de ces pathologies avait déjà été rapportées dans la littérature. (54)

D'autres caractéristiques, telles que socio-démographiques comme le faible statut socio-économique et d'éducation sont aussi associées à un risque plus élevé de prématurité (55), caractéristiques que l'on observe plus souvent chez les femmes exposées de notre étude. Enfin, les dyslipidémies au cours de la grossesse sont également associées à un risque de prématurité. (56)

Balance bénéfiques/risques

L'hyperlipidémie nécessite une prise en charge pour prévenir les complications cardiovasculaires. Les statines ont montré une efficacité chez des patients à risque cardiovasculaire élevé. Selon les données actuellement disponibles, le traitement par statines (toutes statines confondues) permet de réduire le risque d'évènement cardiovasculaire de 15 à 23 % selon le type d'évènement (angine de poitrine, infarctus du myocarde, attaque cérébrale). Le taux de mortalité, toutes causes confondues, est réduit de 10%. (6)

Dans la population générale, les statines sont indiquées en prévention secondaire ou primaire pour les personnes à haut risque cardiovasculaire. Chez les femmes enceintes, leur utilisation nécessite d'évaluer la balance bénéfiques/risques. Les risques potentiels liés à leur mécanisme d'action, les données humaines plutôt rassurantes mais peu nombreuses et le risque d'évènement cardiovasculaire doivent être mis en balance pour prendre une décision personnalisée concernant la prise en charge de dyslipidémie chez chaque femme enceinte. Dans la plupart des cas, le traitement médicamenteux de l'hypercholestérolémie peut être suspendu pendant la durée de la grossesse. Chez les patientes enceintes à haut risque, un traitement par statine peut être envisagé avec une surveillance rapprochée de la grossesse notamment échographique.

L'EMA a retiré la contre-indication formelle des statines chez les femmes enceintes en raison de leur bénéfice chez les patientes, peu nombreuses, à haut risque d'évènement cardiovasculaire. A ce jour, les autorités de santé en France n'ont pas encore suivi cette décision et modifié les RCP de ces médicaments qui restent formellement contre-indiqués chez les femmes enceintes.

Conclusion

Notre étude n'a pas mis en évidence de risque plus élevé de malformations congénitales chez les femmes exposées aux hypolipémiants pendant leur grossesse par rapport aux non exposées. Cependant, des taux plus élevés d'interruptions de grossesse et de prématurité ont été observés chez les femmes exposées. Ceci pourrait s'expliquer par des différences de caractéristiques des femmes (âge, pathologies sous-jacentes, antécédents). A l'avenir, nous prévoyons donc de comparer notre population de femmes exposées aux hypolipémiants aux femmes exposées avant leur grossesse mais pas pendant. Cela nous permettra de comparer des groupes de femmes les plus comparables possible en dehors de l'exposition à l'hypolipémiant pendant la grossesse.

Les résultats de notre étude sont en adéquation avec les données publiées dans la littérature médicale au cours des dernières années. Ces données ont conduit la FDA à supprimer récemment la contre-indication formelle des statines chez les femmes enceintes, reconnaissant le bénéfice pour les femmes à haut risque cardiovasculaire. Dès lors, il nous semble qu'il serait pertinent que les recommandations en France soient réévaluées et mises à jour.

Références bibliographiques

1. De Peretti C, Perel C, Chin F. Cholestérol LDL moyen et prévalence de l'hypercholestérolémie LDL chez les adultes de 18 à 74 ans, étude nationale nutrition santé (ENNS) 2006-2007, France Métropolitaine. BEH. 24 sept 2013;(31):378-85.
2. Lecoffre C, Perrine AL, Blancher J, Olié V. Cholestérol LDL chez les adultes en France Métropolitaine : concentration moyenne, connaissance et traitement en 2015, évolutions depuis 2006. BEH. 6 nov 2018;(37):710-8.
3. Prise en charge thérapeutique du patient dyslipidémique [Internet]. AFSSAPS; 2005. Disponible sur: <https://www.unilever-pro-nutrition-sante.fr/wp-content/uploads/2014/03/Afssaps-2005-Prise-en-charge-du-patient-dyslipid%C3%A9mique-recommandations.pdf>
4. Elsan [Internet]. [cité 19 août 2024]. Dyslipidémies. Disponible sur: <https://www.elsan.care/fr/pathologie-et-traitement/maladies-cardiovasculaires/dyslipidemies-definition-causes-traitement>
5. Chapitre 3 Item 223 Dyslipidémies | Société Française de Cardiologie [Internet]. [cité 19 août 2024]. Disponible sur: <https://www.sfcadio.fr/page/chapitre-3-item-223-dyslipidemies#prise>
6. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J. 1 janv 2020;41(1):111-88.
7. Principales dyslipidémies : stratégies de prise en charge [Internet]. Haute Autorité de Santé; 2017 févr. Disponible sur: https://www.portailvasculaire.fr/sites/default/files/docs/2017_has_dyslipidemies_prise_en_charge_rapport_0.pdf
8. 2017_has_dyslipidemies_prise_en_charge_synthese_0.pdf [Internet]. [cité 4 mars 2024]. Disponible sur: https://www.portailvasculaire.fr/sites/default/files/docs/2017_has_dyslipidemies_prise_en_charge_synthese_0.pdf
9. Avantages et inconvénients des différents hypolipémiants en France [Internet]. [cité 19 août 2024]. Disponible sur: <https://www.cardio-online.fr/Actualites/A-la-une/Avantages-et-inconvenients-des-differents-hypolipemiant-en-France>
10. 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.

11. Bénevent J, Lacroix I. Prise médicamenteuse et grossesse, évaluer la balance bénéfico-risque. *Actual Pharm.* sept 2019;58(588):21-7.
12. Chang JC, Chen YJ, Chen IC, Lin WS, Chen YM, Lin CH. Perinatal Outcomes After Statin Exposure During Pregnancy. *JAMA Netw Open.* 30 déc 2021;4(12):e2141321.
13. Hirsch A, Ternovsky N, Zwas DR, Rotem R, Amir O, Hirsh Raccah B. The effect of statins exposure during pregnancy on congenital anomalies and spontaneous abortions: A systematic review and meta-analysis. *Front Pharmacol.* 29 sept 2022;13:1003060.
14. Mudd LM, Holzman CB, Catov JM, Senagore PK, Evans RW. Maternal Lipids at Mid-pregnancy and the Risk of Preterm Delivery. *Acta Obstet Gynecol Scand.* juin 2012;91(6):726-35.
15. Ziaei S, Jahanian S, Kazemnejad A. Lipid concentration in small for gestational age (SGA) pregnancies and hypertensive disorders. *Pregnancy Hypertens Int J Women's Cardiovasc Health.* 2012;2:164-7.
16. Roes EM, Sieben R, Raijmakers MTM, Peters WHM, Steegers EAP. Severe Preeclampsia is Associated with a Positive Family History of Hypertension and Hypercholesterolemia. *Hypertens Pregnancy.* 1 janv 2005;24(3):259-71.
17. Alahakoon TI, Medbury HJ, Williams H, Lee VW. Lipid profiling in maternal and fetal circulations in preeclampsia and fetal growth restriction-a prospective case control observational study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 30 janv 2020;20:61.
18. Cortes V, Busso D, Maiz A, Arteaga A, Nervi F, Riggotti A. Physiological and pathological implications of cholesterol. *Front Biosci.* 2014;19(3):416.
19. Barclay K, Koysombat K, Padmagirison R, Kaplan F. Hypertriglyceridaemia in pregnancy: an unexpected diagnosis and its management. *BMJ Case Rep.* 29 août 2022;15(8):e249000.
20. Roes E, Sieben R, Raijmakers MTM, Peters WHM, Steegers EAP. Severe Preeclampsia is Associated with a Positive Family History of Hypertension and Hypercholesterolemia. *Hypertens Pregnancy.* 2005;24(3):259-71.
21. Dostal LA, Schardein JL, Anderson JA. Developmental toxicity of the HMG-CoA reductase inhibitor, atorvastatin, in rats and rabbits. *Teratology.* 1994;50(6):387-94.
22. Dulka K, Szabo M, Lajkó N, Beleczi I, Hoyk Z, Gulya K. Epigenetic Consequences of in Utero Exposure to Rosuvastatin: Alteration of Histone Methylation Patterns in Newborn Rat Brains. *Int J Mol Sci.* 26 mars 2021;22(7):3412.

23. Botha TC, Pilcher GJ, Wolmarans K, Blom DJ, Raal FJ. Statins and other lipid-lowering therapy and pregnancy outcomes in homozygous familial hypercholesterolaemia: A retrospective review of 39 pregnancies. *Atherosclerosis*. oct 2018;277:502-7.
24. Wise L, Majka J, Robertson R, Bokelman D, Nakatsuka T, Akutsu S, et al. Simvastatin MK-0733 oral teratogenicity study in rats prenatal and postnatal observation. *Oyo Yakuri*. 1990;39(2):143-58.
25. Wise L, Prahalada S, Robertson R, Bokelman D, Akutsu S, Fujii T. Simvastatin MK-0733 oral teratogenicity study in rats prenatal and postnatal observation. *Oyo Yakuri*. 1990;39(2):159-67.
26. Zetia (Ezetimibe) Tablets [product information]. Norht Wales; 2002.
27. Praluent - Product Information. Sanofi Winthrop Industrie;
28. Sidhu G, Tripp J. Fenofibrate. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [cité 9 sept 2024]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559219/>
29. Ujházy E, Onderová E, Horáková M, Bencová E. Teratological Study of the Hypolipidaemic Drugs Etofylline Clofibrate (VULM) and Fenofibrate in Swiss Mice. *Pharmacol Toxicol*. 1989;64:286-90.
30. Blane GF, Pinaroli F. Fenofibrate: animal toxicology in relation to side-effects in man. *Nouv Presse Med*. 22 déc 1980;9(49):3737-46.
31. Triglide product labeling [Internet]. Sciele Pharma Inc.; 2008. Disponible sur: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2008/021350s008lbl.pdf
32. Vahedian-Azimi A, Makvandi S, Banach M, Reiner Ž, Sahebkar A. Fetal toxicity associated with statins: A systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis*. juin 2021;327:59-67.
33. Bateman BT, Hernandez-Diaz S, Fischer MA, Seely EW, Ecker JL, Franklin JM, et al. Statins and congenital malformations: cohort study. *BMJ*. 17 mars 2015;350(mar17 10):h1035-h1035.
34. Winterfeld U, Allignol A, Panchaud A, Rothuizen L, Merlob P, Cuppers-Maarschalkerweerd B, et al. Pregnancy outcome following maternal exposure to statins: a multicentre prospective study. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. 2013;120(4):463-71.
35. Lee MS, Hekimian A, Doctorian T. Statin exposure during first trimester of pregnancy is associated with fetal ventricular septal defect. *Int J Cardiol*.

2018;(269):111-3.

36. McGrogan A, Snowball J, Charlton RA. Statins during pregnancy: a cohort study using the General Practice Research Database to investigate pregnancy loss. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2017;26:843-52.
37. Whitten AE, Lorenz RP, Smith JM. Hyperlipidemia-Associated Pancreatitis in Pregnancy Managed With Fenofibrate. *Obstet Gynecol.* févr 2011;117(2 Part 2):517.
38. Sunman H, Canpolat U, Sahiner L, Aytemir K. Use of fenofibrate during the first trimester of unplanned pregnancy in a patient with hypertriglyceridemia. *Ann Pharmacother* [Internet]. 2012;46(2). Disponible sur: <https://doi-org.gorgone.univ-toulouse.fr/10.1345/aph.1Q626>
39. Kondrackiene J, Beuers U, Kupcinskas L. Efficacy and Safety of Ursodeoxycholic Acid Versus Cholestyramine in Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. *Gastroenterology.* sept 2005;129(3):894-901.
40. Cuchel M, Raal FJ, Hegele RA, Al-Rasadi K, Arca M, Averna M, et al. 2023 Update on European Atherosclerosis Society Consensus Statement on Homozygous Familial Hypercholesterolaemia: new treatments and clinical guidance. *Eur Heart J.* 1 juill 2023;44(25):2277-91.
41. Tanase H, Hirose K. Reproduction study of pravastatin sodium administered during the perinatal and lactation periods in rats. *Yakuri Chiryō.* 1987;15.
42. Poornima IG, Pulipati VP, Brinton EA, Wild RA. Update on Statin Use in Pregnancy. *Am J Med.* janv 2023;136(1):12-4.
43. Jacobson TA, Maki KC, Orringer CE, Jones PH. National Lipid Association Recommendations for Patient-Centered Management of Dyslipidemia: Part 2. *J Clin Lipidol.* 2015;(9):122.
44. Lacroix I, Hurault C, Sarramon MF, Guitard C, Berrebi A, Grau M, et al. Prescription of drugs during pregnancy: a study using EFEMERIS, the new French database. *Eur J Clin Pharmacol.* avr 2009;65(8):839-46.
45. Ego A, Prunet C, Lebreton E, Blondel B, Kaminski M, Goffinet F, et al. Courbes de croissance in utero ajustées et non ajustées adaptées à la population française. I – Méthodes de construction. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* févr 2016;45(2):155-64.
46. Kallol S, Albrecht C. Materno-fetal cholesterol transport during pregnancy. *Biochem Soc Trans.* 30 juin 2020;3(48):755-86.
47. Gare aux statines chez les femmes enceintes. *Rev Prescrire.* nov

2005;25(266):748-9.

48. Nizard J. Cholestase gravidique. 2014.
49. Monographie de produit : pmc-CHOLESTYRAMINE. Pharmascience Inc.; 2016.
50. West RJ, Lloyd JK. The effect of cholestyramine on intestinal absorption. Gut. févr 1975;16(2):93-8.
51. Zarek J, Koren G. The Fetal Safety of Statins: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Obstet Gynaecol Can. 1 juin 2014;36(6):506-9.
52. Torchin H, Ancel PY. Épidémiologie et facteurs de risque de la prématurité. J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod. déc 2016;45(10):1213-30.
53. Savitz DA, Murnane P. Behavioral Influences on Preterm Birth: A Review. Epidemiology. mai 2010;21(3):291.
54. Taguchi N, Rubin ET, Hosokawa A, Choi J, Ying AY, Moretti ME, et al. Prenatal exposure to HMG-CoA reductase inhibitors: Effects on fetal and neonatal outcomes. Reprod Toxicol. oct 2008;26(2):175-7.
55. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. Lancet Lond Engl. 2008;371(9606):75-84.
56. Chen J, Hua L, Luo F, Chen J. Maternal Hypercholesterolemia May Involve in Preterm Birth. Front Cardiovasc Med. 11 juill 2022;9:818202.

Annexe 1 - Tableau des caractéristiques des études de la revue

First author	Year	Type of study	Population (number of subjects)	Statin exposure	Control	Trimester	Outcomes
Ahmed et al.	2020	Randomized controlled trial	62 pregnant women with early-onset preeclampsia	30 women used pravastatin	32 women used placebo	Second and third	No significant differences between groups in factors associated with the severity of preeclampsia. Duration of pregnancy following randomization was the same in the two groups. There were no serious adverse reactions considered attributable to statin.
Bateman et al.	2015	Cohort	886 996 completed pregnancies linked to live born infants	1 152 women used a statin. Most commonly used statins: atorvastatin (n = 538), simvastatin (n = 319), and lovastatin (n = 132)	885 844 women were unexposed to statins	First	No significant teratogenic effect from maternal use of statins was found.
Botha et al.	2018	Cohort	39 pregnancies with homozygous familial hypercholesterolaemia	18 women exposed to statin. Most common statins used was atorvastatin	21 women used no statin	Before conception, first and second trimesters	There was no statistical difference in the rate of congenital malformations between the statin exposed and unexposed groups.
Brownfoot et al.	2015	Case series	4 pregnant women with preeclampsia presenting at 23–30 weeks of gestation	Pravastatin (n = 4)	None	Second and third	There were no fetal or neonatal abnormalities and no neonatal deaths.
Colvin et al.	2010	Registry-based cohort	51 pregnant women exposed to statins during pregnancy and non-exposed pregnant women	Atorvastatin (n = 33) and simvastatin (n = 18)	106 074 women with a pregnancy event	First	The risk for any congenital anomaly for simvastatin was OR 1.2, 95% CI 0.2–8.9 and for atorvastatin was OR 0.6, 95% CI 5 0.1–4.6
Costantin et al.	2016	Pilot randomized controlled trial	21 women at high risk for preeclampsia	10 women used daily pravastatin	Placebo (n = 10)	Second and third	There were no significant differences between two groups regarding congenital anomalies.
Daud et al.	2017	Population-based case-referent study	4 805 live born cases with congenital anomaly	Atorvastatin, and Simvastatin	Referent population (n = 31 055)	First	There was no difference between those exposed to statins and the referent population.

Edison et al.	2004	Case series	178 pregnant women with statin exposure during pregnancy	There were 20 reports of malformations in 9 neonates of women who used cerivastatin, simvastatin, lovastatin, atorvastatin	No control	First	There were five neonates with severe defects of the central nervous system and five unilateral limb deficiencies (one newborn had both of these malformations).
Ghidin et al.	1992	Case report	A pregnant woman with hypercholesterolaemia	Lovastatin and dextroamphetamine for 5 weeks	–	First	Multiple congenital anomalies were detected: asymmetric chest, thoracic scoliosis, absent left thumb, foreshortened left forearm, and left elbow contracture, fusion of the ribs, butterfly vertebrae, left radial aplasia.
Juriscic et al.	2018	Case series	Five twin pregnant women with abnormal umbilical artery dopplers	Pravastatin and L-arginine from 23 weeks of gestation until the end of the pregnancy	–	Second and third	There was a significant improvement in the umbilical artery blood flow two weeks after onset of treatment. There was a significant weight gain in all fetuses. No cases of fetal death were reported. Pregnancies survived 9 weeks after the first time that abnormal umbilical artery blood flow was detected
Kozłowski et al.	2017	Case report	A preeclamptic woman with previous four pregnancy losses and with a history of chronic hypertension, hypothyroidism, polycystic ovarian syndrome with insulin resistance	Pravastatin from 17 weeks of gestation to delivery	–	Second and third	Fetal growth restriction and decreasing volume of amniotic fluid at 33 weeks of gestation were found. There were no congenital anomalies.
Lee et al.	2018	Cohort	379 238 singletons pregnancies	280 pregnancies exposed to atorvastatin (n = 28, 10.0%), lovastatin (n = 104, 37.1%), pravastatin (n = 8, 2.9%), and simvastatin (n = 140, 50%)	378 950 pregnancies unexposed to statin	First	In general, the percentage of congenital cardiac anomalies in neonates of the pregnant women who were exposed to statins was higher than in those who were not ($p = 0.009$). First-trimester statin exposure was associated with an increased risk of ventricular septal defect ($p < 0.001$).

							No association was found with atrial septal defect, conotruncal defect, single ventricle physiology, and patent ductus arteriosus after adjustment for maternal characteristics.
Lefkou et al.	2016	Cohort	21 pregnant women with antiphospholipid syndrome who developed preeclampsia and/or intrauterine growth restriction during pregnancy	11 subjects used pravastatin in addition to aspirin and heparin	Aspirin and heparin (n=10)	Not clearly reported	There was an improvement in maternal blood pressure, uterine artery blood flow, duration of pregnancy after the initial diagnosis, neonatal outcomes, and neonatal survival rate 30% stillbirth was found in the control group vs. 0% in the statin group There was 100% preterm delivery in the control group vs. 27.2% in the statin group
Manson et al.	1996	Case series	134 reports of exposure to statins during pregnancy	99 prospective and 35 retrospective reports of using lovastatin and simvastatin during pregnancy	–	First trimester in 89% of cases	There was no relationship between exposure to statins during pregnancy and the occurrence of adverse pregnancy outcomes. There were nine reports of congenital anomalies (two cases with central nervous system defects, two reports of limb anomalies, and one hypospadias, VATER association, cleft lip, and trisomy 18).
McElhatton et al.	2008	Case series	Pregnant women exposed to statins during pregnancy	25 pregnancies exposed to atorvastatin, simvastatin, and pravastatin (no details)		First trimester in 88% of cases	There was an increased rate of congenital malformations after exposure to statins (4 out of 18 live born).
McGrogan et al.	2017	Cohort	2 924 pregnant women	281 women exposed to simvastatin (n = 152), atorvastatin (n = 103), cerivastatin (n = 2), rosuvastatin (n = 6), pravastatin (n = 8),	2 643 pregnancies unexposed to statin	Three months before and/or during the first trimester	Important differences in the proportions of pregnancy loss – it was significantly higher in those exposed to statins compared with the control group. There were nine anomalies in

				fluvastatin (n = 4), and combination (n = 6)			seven newborns in those exposed to statin compared to 49 anomalies in 48 newborns in the control group.
Ofori et al.	2007	Registry-based cohort	259 women were prescribed statins during or before pregnancy	153 women exposed to atorvastatin, pravastatin and simvastatin during pregnancy	106 women exposed to statins between 1 year before and 1 month before pregnancy	First trimester	There was no detectable pattern in fetal congenital anomalies or evidence of an increased risk in the live-born infants of women who used statins during pregnancy compared to the control group.
Otten et al.	2017	Case report	A 40 years old was pregnant with history of severe, recurrent early-onset HELLP syndrome	Pravastatin was commenced at 13 weeks of gestation until delivery	–	The final week of the first trimester to the third trimester	A neonate without major malformations was born at term.
Petersen et al.	2008	Case series	22 cases of birth defect with maternal exposure to statins	In 22 cases, mothers took statins, including atorvastatin, simvastatin, cerivastatin, and pravastatin	–	All but one were exposed in the first trimester	The most common anomalies were congenital heart defects (n = 12) and cleft lip with or without cleft palate (n = 4) 12 cases were exposed to atorvastatin.
Pollack et al.	2005	Case series	477 reports of exposure to statins during pregnancy	386 prospective and 91 retrospective reports of exposure to simvastatin and/or lovastatin	–	First trimester exposure was reported in 162 subjects	The rate of congenital anomalies in the statin group and general population were not different
Singh et al.	2013	Case report	A pregnant woman with familial hypercholesterolemia and cardiomyopathy	Statin was used until week 24. The type of statin was not mentioned	–	Before pregnancy, the first trimester and up to 24 weeks from the second trimester	A healthy neonate was born at 36 weeks of gestation.
Soraya Riu et al.	2019	RCT	173 people participated to the study	18 pregnant women exposed to Pravastatin 20*2 + Aspirin 80	15 exposed to Aspirin 80	Second trimester	Pravastatin (20 mg bid) significantly reduces the risk of preterm preeclampsia and preterm birth in women at a high risk of developing preeclampsia.

Taguchi et al.	2008	Cohort	128 pregnant women with hypercholesterolemia	64 women used atorvastatin (n = 46), simvastatin (n = 9), pravastatin (n = 6), rosuvastatin (n = 3)	64 women used non-teratogen lipid-lowering agents	First	There was no difference in the rate of major malformations between the statin group and the control group.
Teelucksing et al.	2004	Case report	A woman with the metabolic syndrome who was unaware of her pregnancy	Pravastatin was used until week 24 of gestation		Before pregnancy, the first trimester and up to 24 weeks from the second trimester	No gross anatomic abnormalities were found at birth. Neonatal period was uncomplicated, and no early developmental abnormalities were found.
Toleikyte et al.	2015	Registry-based cohort	1093 familial hypercholesterolemic women with 2319 births.	16 cases used a statin during pregnancy. The type of statins was not mentioned	General population (n = 2 304 067)	Not mentioned	The frequency of all congenital malformations did not change significantly from the period before (years 1979–1991) and the period after (years 1992–2006) statin introduction in study population.
Winterfeld et al.	2013	Cohort	598 pregnant women	249 pregnant women who were seeking medical advice about statin exposure during pregnancy. They had used simvastatin (n = 124), atorvastatin (n = 67), pravastatin (n = 32), rosuvastatin, (n = 18), fluvastatin (n = 7), and cerivastatin (n = 1)	249 women used no statins	First trimester in 86% of cases	There was no difference in the rate of major birth defects between those exposed to statin and the control group.
Yaris et al.	2004	Case report	A diabetic and hypertensive woman with an unplanned pregnancy	She used rosiglitazone, gliclazide, and atorvastatin during the first 7 weeks of gestation	–	First	No congenital abnormality was detected at birth. No developmental abnormalities were found in the first four months after birth.

**En violet : les études avec un nombre de sujets exposés supérieur à 100.*

TITLE: LIPID-LOWERING AGENTS IN PREGNANT WOMEN: A STUDY FROM THE EFEMERIS DATABASE

SUMMARY in English

Dyslipidemia is a metabolic disorder characterized by abnormal levels of lipids, which can increase the risk of cardiovascular diseases. During pregnancy, untreated hypercholesterolemia could have harmful consequences for the fetus and the mother. On the contrary, a reduction of cholesterol's level, which is essential for the organogenesis, could also have negative effects on embryonic development. This raises questions about the prescription of lipid-lowering agents in pregnant women. In view of the limited published data available, we then carried out a study using the EFEMERIS database, comparing women exposed to lipid-lowering drugs during pregnancy with women not exposed either before or during pregnancy. Our study did not reveal any increase in the rate of congenital malformations. However, an association between pregnancy termination and exposition to these medications during pregnancy was observed.

Key words : pregnancy, dyslipidemia, cholesterol, lipid-lowering drugs, congenital defects, hypercholesterolemia

RESUME en français

Les dyslipidémies sont l'un des principaux facteurs de risque cardiovasculaire. Au cours de la grossesse, une hypercholestérolémie non traitée pourrait avoir des conséquences néfastes pour le fœtus et la mère. A l'inverse, une diminution du cholestérol, jouant un rôle clé dans l'organogénèse, pourrait également avoir des effets négatifs sur le développement embryonnaire. Cette problématique amène à se questionner sur l'utilisation de médicaments hypolipémiants chez la femme enceinte. Nous avons donc, dans un premier temps, réalisé une revue des données de la littérature sur les potentiels risques liés à l'utilisation des hypolipémiants pendant la grossesse. En raison d'un faible nombre de données disponibles, nous avons, dans un second temps, réalisé une étude dans la base de données EFEMERIS, comparant les femmes exposées aux hypolipémiants pendant la grossesse aux femmes non exposées. Cette étude n'a pas mis en évidence d'augmentation du risque de malformations congénitales chez les femmes exposées. Une association entre interruption de grossesse et exposition aux hypolipémiants pendant la grossesse a été observée.

Titre et résumé en Anglais : voir au recto de la dernière page de la thèse

DISCIPLINE administrative : Sciences Pharmaceutiques

MOTS-CLES : grossesse, hypolipémiants, cholestérol, tératogénicité, statines, hypercholestérolémie, malformations congénitales.

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE : Université Paul Sabatier Toulouse 3 – UFR Santé et Département des Sciences Pharmaceutiques – 35 chemin des Maraîchers 31062 Toulouse Cedex

Directeur de thèse (Nom et Prénom) : Lacroix Isabelle